BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

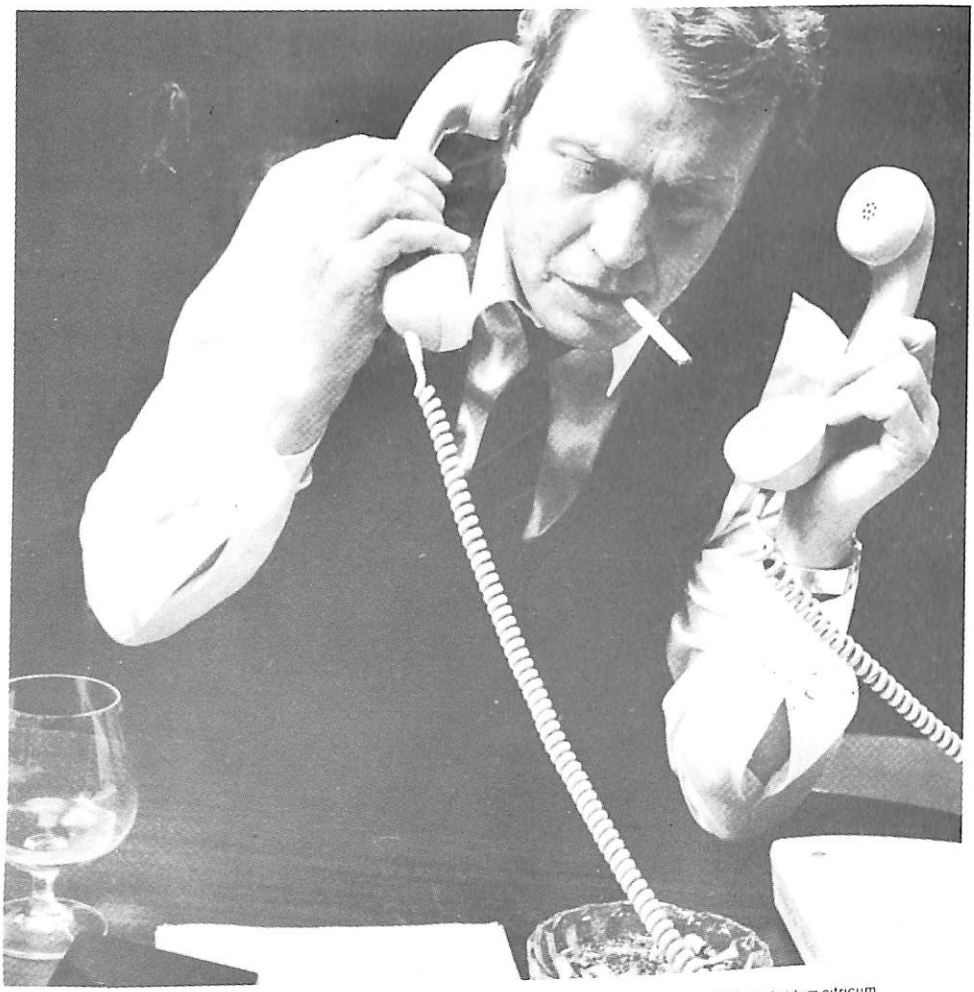
N° 2

1993

BIOMAGNESIN®

Die Magnesiumtherapie bei erhöhtem Bedarf:

z. B. im Berufsstreß



Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Magnesium hydrogenphosphoricum 265,0 mg, Magnesium citricum 66,0 mg, Acidum citricum 0,8 mg. **Anwendungsgebiete:** Bei allen Folgen eines Magnesium-Mangels, z. B. Gleichgewichtsstörungen (Schwindelgefühl), angstliche Übererregbarkeit, Schreckhaftigkeit, Krampfneigung der willkürlichen Muskulatur, Kopfschmerz, „Einschlafen" der Gliedmaßen, neuralgische Beschwerden. Biomagnesin wirkt ferner dämpfend bei gewissen Formen der beschleunigten und unregelmäßigen Herzschlagfolge und vorbeugend bei Neigung zu Nierensteinbildung (Oxalatsteine). Bei Thrombose-Gefahr und zur Thrombo-Embolie-Prophylaxe. **Darreichungsform und Packungsgröße:** O. P. mit 100 Tabletten (frei verkäuflich)

Vertretung für Luxemburg: Integral S. A.

Madaus AG D-5000 Köln 91

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales

du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

Nº 2
1993

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président:	Prof. H. Metz
Vice-président:	G. Theves
Secrétaire général:	Dr M. Schroeder
Membres:	A. Betz, D. Hansen-Koenig, N. Calteux, G. Kayser, M. Bruck, R. Wennig; R. Blum, R. Kraus (cooptés).

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration:	Dr M. Schroeder, secrétaire général,
	72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08 – Fax (352) 33 96 08
Publicité:	M. M. Bruck, 4, rue Barblé
	L-1210 Luxembourg, Tél. 44 11 - 20 24
Rédaction:	Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef
	Centre Hospitalier de Luxembourg
	4, rue Barblé, Luxembourg
	Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint
	Ministère de la Santé, 57, bd de la Pétrusse, Luxembourg

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French. German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed doublespaced, to the editor. The references, in alphabetical order. should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors. title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board

Copyright 1993 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

– Malformation congénitale des cartilages costaux: rapport d'un cas	N. Boulanger et al.	5
– 9 ans de sport pour cardiaques à Luxembourg	C. Delagardelle et al.	11
– Tétraplégie – Aréflexie – Amyotrophie aiguë sous ventilation assistée: Rôle des corticoïdes, des curarisants, des antibiotiques et de la réanimation	Y. De Smet	17
– Thrombolyse locale et thrombo-aspiration des artères périphériques	R. F. Dondelinger	23
– Imagerie par résonance magnétique nucléaire de la rate	D. Janssens et al.	41
– Explosion de l'épidémie et des connaissances de la maladie d'Alzheimer	M. Keipes et al.	51
– La déficience en myéloperoxidase: détection, délimitation des états partiels et totaux, incidence, pathologie, génétique	D. Kutter et al.	61
– Le Dr Félicien M. Steichen, ou : Un itinéraire exemplaire, du «Kolle'sch» de Luxembourg au Medical College de New York	R. Schaus	71
– Compte-rendu de l'Assemblée générale de la Société des Sciences Médicales	H. Metz	75
VIGNETTE HISTORIQUE		
– Le traitement des maladies animales au Luxembourg	G. Thewes	77
– Relevé des réunions scientifiques		91

Nomenclature des laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

Asta Medica
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
- Heumann Pharma
Cyanamid Benelux S.A.
Integral S.A., Luxembourg
- Madaus, Troponwerke
Janssen Pharmaceutica
Mondorf Domaine Thermal
Philips S.A., Luxembourg
Prophac S.A., Luxembourg
- Boehringer Mannheim, P. Fabre, Marion Merrell Dow, Schwarz Pharma
Therabel Pharma
Will Pharma, Luxembourg
Laboratoires Wyeth S.A.

symptômes postprandiaux ?

© J.PH. 1992

Sensation postprandiale de plénitude, de lourdeur, de brûlure ou de douleur épigastrique…

Voilà les plaintes si courantes qui font immédiatement penser à l'estomac. Et il s'agit presque toujours d'un ralentissement de la vidange gastrique.

Cyprid rétablit la coordination perturbée entre l'antre et le duodénum, de sorte que l'estomac se vide de nouveau comme il se doit.

TRADEMARK

Cyprid

CISAPRIDE **5 MG**

LE MOTEUR DE LA DIGESTION

1 comprimé ou mesurette 3 fois par jour avant le repas

JANSSEN PHARMACEUTICA

grand dans la recherche gastro-intestinale

Cyprid

Composition: Comprimés à 5 mg: 5,193 mg de monohydrate de cisapride (R 51 619) (= 5 mg de cisapride) par comprimé. Soluté buvable 100 ml: 1,039 mg de monohydrate de cisapride (R 51 619) (= 1 mg de cisapride) par ml de soluté buvable. **Formes, modes d'administration et conditionnements:** Comprimés à 5 mg: Emballage alvéolé de 30 comprimés sécables. Soluté buvable: Flacon de 100 ml de soluté buvable (avec mesurette de 5 ml; la mesurette est pourvue de graduations à 2,5 et 5 ml). **Indications:** Traitement de symptômes postprandiaux, tels que sensation de lourdeur, sensation de plénitude, douleur épigastrique et nausées, en l'absence d'une pathologie organique des organes de la digestion. **Posologie et mode d'emploi:** *Adultes:* 5 mg par voie orale, 3 fois par jour, 15 minutes avant les repas (5 mg = 1 comprimé ou 1 capuchon doseur du soluté buvable). **Contre-indications:** On ne connaît aucune contre-indication absolue. **Effets indésirables:** Au début du traitement, des crampes abdominales, des borborygmes intestinaux et un ramollissement des selles peuvent se produire. Dans ce cas, il vaut mieux diminuer temporairement la dose. Si l'efficacité du traitement est ainsi compromise, on envisagera de passer à un autre traitement ou d'ajouter un autre traitement. Une céphalée et des étourdissements de nature passagère ont été signalés. Ceux-ci sont cependant peu fréquents. Des cas isolés de convulsions ont été rapportés, sans qu'on ait pu montrer un lien manifeste avec le traitement par Cyprid. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Malformation congénitale des cartilages costaux: rapport d'un cas.

N. BOULANGER,
P. KNIPPER, N. CALTEUX.

Service de chirurgie plastique et reconstructrice.
Centre Hospitalier de Luxembourg.

Les malformations congénitales de la paroi antérieure du thorax ont été classifiées par RAVITCH[13] en anomalies de dépression sternale (pectus excavatum ou funnel chest), anomalies de protrusion sternale (pectus carinatum ou pigeon chest), anomalies de nombre des côtes ou des cartilages costaux et anomalies de fusion des composants latéraux du sternum aboutissant à la fente sternale (cleft sternum).

SANGER[15] classe les anomalies de protrusion en trois types anatomiques. Le premier type est la protrusion symétrique du sternum et des cartilages costaux. C'est la «chondrogladiolar prominence» selon BRODKIN[2]. Dans le deuxième type, la protrusion latérale des cartilages domine le tableau, la malposition sternale est moins significative, voire inexistante. La protrusion peut être uni- ou bilatérale. Le type trois se caractérise par la proéminence chondromanubriale dans laquelle seuls le manubrium et les deux premiers cartilages costaux sont proéminents. Ceci est habituellement associé à une dépression plus ou moins sévère du corps sternal (pectus excavatum).

La fréquence des malformations thoraciques est assez difficile à évaluer. Selon l'étude de ODELOWO[11] au Niger, l'incidence est d'environ 1,01%. Le pectus excavatum est la plus fréquente, environ 90% de toutes les malformations de la paroi thoracique. Le pectus carinatum vient en deuxième position, les autres malformations sont rares. Selon SHAMBERGER[16, 17] la déformation chondrogladiolaire est la plus fréquente des anomalies de protrusion (90% des cas). Les anomalies asymétriques ou mixtes sont beaucoup plus rares (10% des cas). Dans moins de 1% des cas, on trouve une déformation chondromanubriale atypique, une déformation arquée ou une proéminence manubriosternale.

Il existe différentes théories sur la physiopathologie des malformations chondrosternales.

BAUHINUS en 1600[1] discute le rôle du diaphragme dans le développement de ces déformations.

LESTER[8,9] a incriminé un tendon diaphragmatique sous-sternal court, mais cette étiologie n'a pas été retenue. Le tendon serait une conséquence et non une cause de la malposition sternale[6].

BRODKIN en 1949[2] pense que les cartilages costaux suivent le déplacement du sternum qui serait donc la cause de la déformation chondrocostale.

SANGER en 1963[15] est convaincu que le déplacement du sternum est secondaire à une croissance excessive des cartilages costaux qui poussent le sternum vers l'extérieur (pectus carinatum) ou vers l'intérieur (pectus excavatum). Pour lui, l'action est toujours bilatérale.

La symptomatologie est variable selon le type de malformation. Elle est habituellement discrète.

Classiquement, le pectus excavatum est caractérisé par la dépression centrale du sternum, les épaules voûtées et tombantes («air de chien battu»)[7], une légère cyphose dorsale, un abdomen bedonnant et une mobilité respiratoire paradoxale avec rétraction du sternum lors de l'inspiration profonde, essentiellement dans les premières années de la vie. L'atteinte peut être modérée, moyenne ou sévère. Cette déformation est peu symptomatique. S'il existe une limitation cardio-respiratoire à l'effort, celle-ci n'est souvent constatée par le patient qu'à posteriori, lorsqu'après une correction chirurgicale il s'aperçoit que ses capacités physiques sont améliorées[13]. De rares cas de troubles cardiaques et respiratoires sévères ont été décrits. Chez la femme, on peut observer également une déformation des seins (strabisme).

Le pectus carinatum est asymptomatique, la plainte est uniquement esthétique. Le type haut ou chondromanubrial est parfois associé à une anomalie de l'ossification du sternum.

Le syndrome de POLAND[12] est également une anomalie de développement de la paroi thoracique et associe l'absence de la portion inférieure du muscle grand pectoral, l'absence du muscle petit pectoral, l'absence fréquente d'une partie des côtes sousjacentes et parfois une déformation du bras ou de la main. Chez la femme, il existe une agénésie mammaire unilatérale associée.

Le syndrome de CANTRELL[3] est une pentalogie qui associe un sternum fendu, une hernie diaphragmatique, un omphalocèle, une absence partielle du péricarde et habituellement une anomalie cardiaque majeure. Le coeur est extrathoracique.

Les indications chirurgicales sont liées à la sévérité de la déformaion, à son évolution spontanée, à l'importance des signes fonctionnels subjectifs et objectifs et à une demande esthétique.

Diverses techniques chirurgicales ont été décrites. Elles ne font pas l'objet de ce travail. Nous retiendrons seulement les recommandations de Sanger[14]. Pour lui, toute technique doit inclure trois éléments essentiels: La mobilisation sternale et la correction de l'angulation sternale, l'ablation bilatérale des cartilages costaux atteints, et la reposition correcte du sternum sur un tissu bien vascularisé.

Nous présentons ici un cas de déformation chondrocostale asymptomatique.

CAS CLINIQUE:

Une jeune femme de 23 ans se présente pour la correction esthétique d'une protubérance infra-mammaire bilatérale asymétrique qui s'est accentuée à l'adolescence.

Elle n'a aucun antécédent particulier.

A l'examen clinique, le rebord costal est éversé, projetant les derniers cartilages costaux vers l'avant (fig. 1 et 2). La palpation confirme la nature cartilagineuse du processus. Les muscles pectoraux sont bien développés, les seins sont harmonieux et symétriques. Il n'y a aucun trouble fonctionnel; la patiente mène une activité sportive tout à fait satisfaisante. Il n'existe aucune anomalie des membres supérieurs.

La déformation costale se retrouve également chez le frère et le père de la jeune fille, mais à un degré moindre.

Le bilan biologique préopératoire est normal. L'ECG est banal.

Les radiographies du thorax et du grill costal ne permettent pas de mettre la déformation cartilagineuse en évidence. Le sternum ne présente pas d'anomalies de fusion.

Le scanner thoracique ne montre pas de réduction du diamètre antéro-postérieur.

L'intervention vise à corriger l'aspect inesthétique du thorax.

Par un abord infra-mammaire, on réalise à droite une résection de la synchondrose 6 à 9 et la portion antérieure de la onzième côte. Le rebord sous-costal restant est satisfaisant. A gauche, la protrusion est plus importante. On résèque une portion de la onzième côte et des huitième, neuvième et dixième cartilages cos-

taux. Il ne persiste pas de rebord sous-costal aussi bien défini que de l'autre côté. La résection complète des cartilages est nécéssaire pour réduire la protrusion (fig. 3). Les suites opératoires sont simples.

DISCUSSION

Il s'agit d'une anomalie chondrocostale basse sans modification de la position sternale. Le sternum a une morphologie normale sans trouble de l'ossification. Il est situé à une distance normale de la colonne vertébrale, n'occasionnant aucune compression des éléments intrathoraciques. Il n'existe aucune pathologie associée des membres supérieurs, ni de la ceinture scapulaire. Les muscles pectoraux ont une fonction normale, et les seins, un développement harmonieux.

On retrouve des antécédents familiaux. Le père et le frère présentent tous deux une éversion des cartilages costaux plus discrète. Sa mère et ses soeurs sont épargnées.

Il ne semble donc pas y avoir une prédisposition particulière pour un sexe.

Cette anomalie peut être classée dans les anomalies de protrusion (pectus carinatum ou pigeon chest) selon le type deux de SANGER[15]. L'anomalie touche les cartilages costaux mais respecte la situation du sternum. Elle est bilatérale, asymétrique. Il n'existe aucun symptôme fonctionnel. Les seins sont normaux.

Il s'agit d'une anomalie extrêmement rare qui constitue moins de 1% des malformations de protrusion, soit moins de 0,1% de toutes les malformations antérieures de la paroi thoracique.

Ce cas est en accord avec la théorie physiopathologique de SANGER, selon laquelle l'hypercroissance des cartilages est le point de départ de la malformation. La malformation atteint les cartilages costaux inférieurs, n'entraînant aucune pression sur le sternum ni aucune déviation de celui-ci.

Le traitement proposé était uniquement à visée esthétique et a consisté en une résection simple des cartilages déformés. Aucun geste n'était nécessaire sur le sternum. La stabilité thoracique et diaphragmatique est préservée. La cicatrice sous-mammaire est discrète.

CONCLUSION.

Les déformations thoraciques congénitales ont été classifiées en anomalies de protrusion sternale, de dépression sternale, de fusion sternale et d'absence costale ou cartilagineuse.

La déformation cartilagineuse présentée ci-dessus entre dans le type deux des anomalies de protrusion. Le sternum est préservé, seuls les cartilages costaux inférieurs sont éversés. La pathologie est bilatérale.

Nous avons proposé à cette patiente une intervention à minima à visée esthétique. Les suites opératoires ont été simples.

REFERENCES.

[1] Bauhinus I.: Sterni cum costis ad interna reflexis spirandi difficultatis causa. Frankfurt, 1600; Ed. Schenk & Frankenberg.

[2] Brodkin H. A.: Congenital chondrosternal prominence (pigeon breast); a new interpretation. Pediatrics 3: 286, 1949.

[3] Cantrell J. R., Haller J. A., Jr., Ravitch M. M.: A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. Surg. Gynecol. Obstet. 107: 602, 1958.

[4] Clausner A., Clausner G., Basce M., Blumentritt S., Layher F., Vogt L.: Importance of morphological findings in the progress and treatment of chest wall deformities with special reference to the value of computed tomography, echocardiography and stereophotogrammetry. Eur. J. Ped. Surg. 1: 291, 1991.

[5] Ellis D.: Chest wall deformities in children. Ped. Ann. 18,3: 161, 1989.

[6] Geisbe H., Mildenberger H., Flasch A., Fendel H.: The aetiology and pathogenesis of funnel chest. Prog. Ped. Surg. 3: 13, 1971.

[7] Haller J.: Operative management of chest wall deformities in children: unique contributions of southern thoracic surgeons. Ann. Thorac. Surg. 46: 4, 1988.

[8] Lester C. W.: Pigeon breast and other protrusion deformities of the chest of developmental origin. Ann. Surg. 137: 482, 1953.

[9] Lester Ch.: The etiology and pathogenesis of funnel chest, pigeon breast and related deformities of the anterior chest wall. J. Thorac. Surg. 19: 810, 1950.

[10] Myers N.: An approach to the management of chest wall deformities. Prog. Ped. Surg., vol. 27; 170.

[11] Odelowo E.: Congenital chest wall malformations in Nigerians. Afr. J. Med. Sci. 18: 263, 1989.

[12] Poland A.: Deficiency of the pectoral muscles. Guy's Hosp. Rep. 6: 191, 1841.

[13] Ravitch M.: Atypical deformities of the chest wall: absence and deformities of the

ribs and costal cartilages. Surg. 59: 438, 1966.

[14] Ravitch M.: The forms of congenital deformities of the chest and their treatment. Prog. Ped. Surg. 3: 1, 1971.

[15] Sanger P., Taylor, Robicsek: Deformities of the anterior wall of the chest. Surg. Gyn. Obst. 116: 515, 1963.

[16] Shamberger R., Welch J.: Surgical correction of pectus carrinatum. J. Ped. Surg. 22, 1: 48, 1987.

[17] Shamberger R., Welch J.: Surgical correction of chondromanubrial deformity. J. Ped. Surg. 23, 4: 319, 1988.

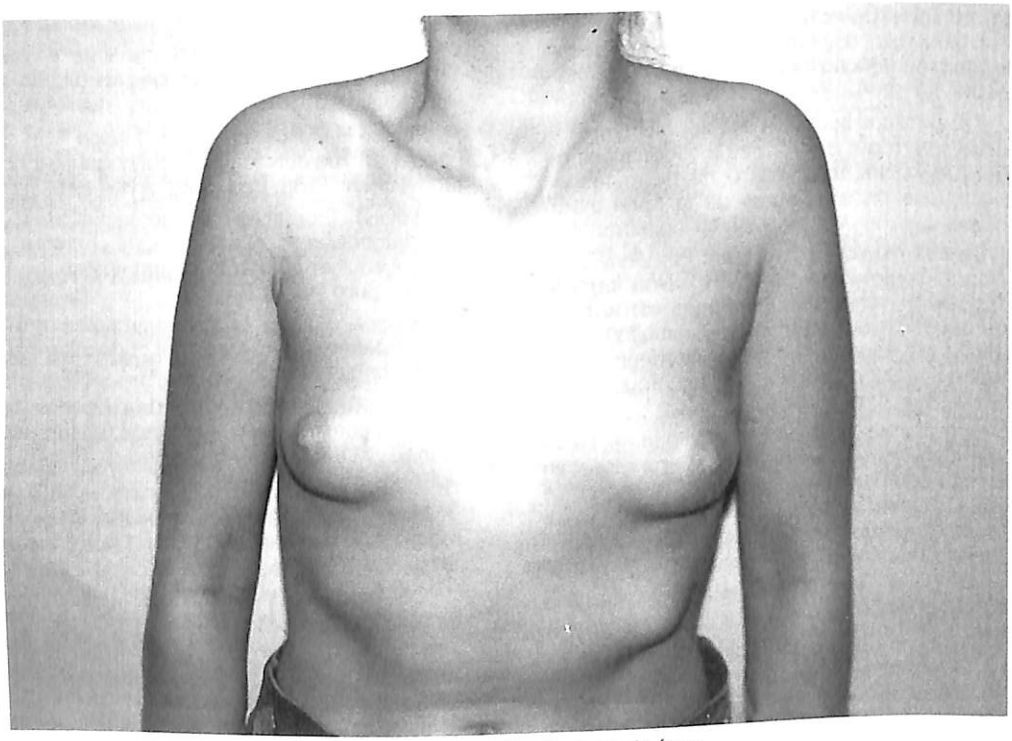


Figure 1: Aspect préopératoire de face

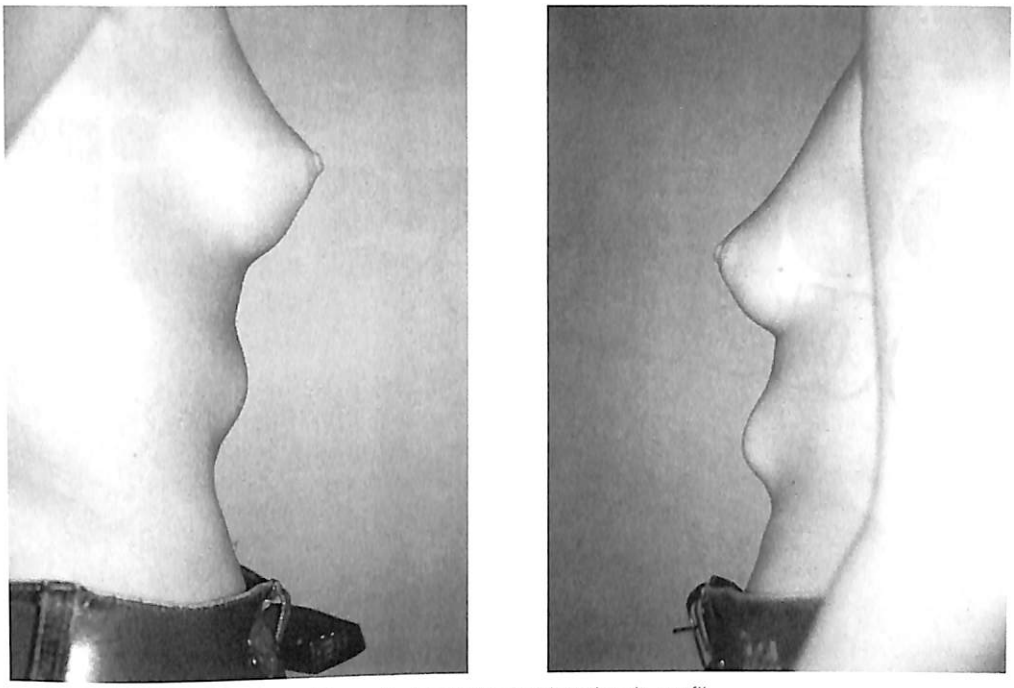


Figure 2: Aspect préopératoire de profil

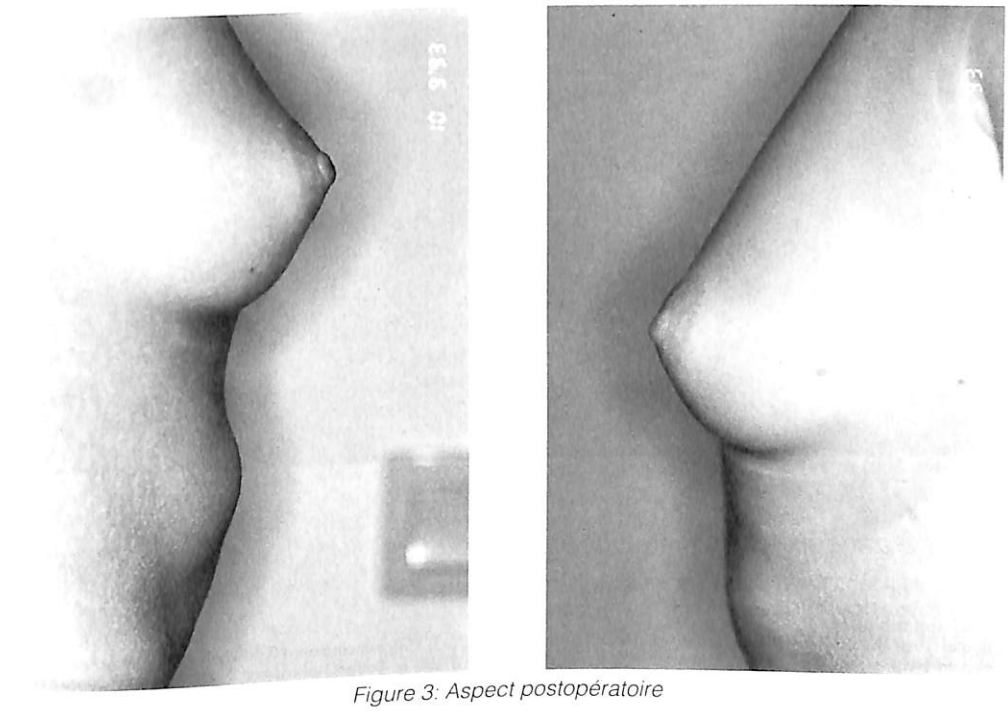


Figure 3: Aspect postopératoire

Alle magen Solugastril®

Spasmo-

Spasmo-Solugastril Gel und Tabletten:
Zusammensetzung: 1 Beutel (10 g) enthält: Aluminiumhydroxid-Gel 3,480 g (= 435 mg Al_2O_3), Calciumcarbonat 0,600 g, Butinolinphosphat 0,002 g. 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxid-Trockengel 0,200 g (= 100 mg Al_2O_3), Calciumcarbonat 0,300 g, Butinolinphosphat 0,002 g. Anwendungsgebiete: Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Gegenanzeigen: Engwingelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung, Akkommodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packungen mit 20 und 50 Beuteln Gel, Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 22 60
Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990

HEUMANN PHARMA

9 ans de sport pour cardiaques à Luxembourg

DELAGARDELLE C.,
JORDANT J.,
NICLOU R.,
ERPELDING J.,
PESCH C.,
BEISSEL J.

Dans son premier rapport concernant l'angine de poitrine, Heberdeen a décrit en 1772 un patient qui, par le moyen de couper du bois pendant une demi-heure par jour, a presque été guéri. A ce moment-là, la maladie coronarienne était une maladie rare, voire très rare (1). Presque 200 ans plus tard, en 1968, un conseil exécutif de l'OMS a conclu pour les années à venir: «il faut s'attendre à ce que la maladie coronarienne prenne les proportions d'une des épidémies les plus désastreuses que l'humanité ait connues» (2). Heureusement, on observe aux Etats-Unis une nette régression de la mortalité et de la morbidité de cette maladie coronarienne qui a régressé de 30% entre 1968 et 1984 (4, 5). L'évolution épidémiologique favorable de la maladie coronarienne est partiellement due à l'amélioration des méthodes diagnostiques et thérapeutiques. Certains pensent que l'amélioration de la prévention primaire et secondaire, c'est-à-dire une diminution des facteurs de risque que sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'obésité et la sédentarité joue un rôle essentiel dans cette évolution favorable (4, 5, 6).

Depuis les années 60 l'apport du sport de loisir en prévention primaire et des méthodes de rééducation ainsi que du sport en prévention secondaire est certainement devenu plus important (5, 6, 10, 11).

HISTORIQUE DU MOUVEMENT À LUXEMBOURG

Le sport pour cardiaques a été inauguré pendant les années 50 surtout aux Etats-Unis et dans les pays scandinaves (5). A partir de 1970 le sport organisé pour cardiaques a pris un essor considérable en Allemagne qui elle compte aujourd'hui en 1993 plus de 3 000 groupes sportifs (7).

Fortement inspiré par ce modèle allemand, le Groupe Luxembourgeois a démarré ses activités en mai 1984 avec 9 sportifs. En 1985 l'Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs pour Cardiaques (ALGSC) a été fondée. Elle a été conçue d'emblée comme association faîtière prête à accueillir d'autres groupes du Grand-Duché de Luxembourg. En 1990 l'ALGSC a été admise au sein du Comité Olympique et Sportif Luxembourgeois. En 1991 un 2e groupe luxembourgeois a été fondé à Esch/Alzette. En 1992 une convention entre le Ministère de la Santé et l'ALGSC a été signée dans laquelle le Ministère a garanti la prise en charge financière des activités.

Actuellement il y a un groupe à Luxembourg-Ville avec 5 sous-groupes et un groupe à Esch/Alzette avec 2 sous-groupes regroupant pour le moment 140 sportifs pratiquant régulièrement du sport pour cardiaques au Grand-Duché de Luxembourg.

L'analyse rétrospective détaillée qui suivra ne prendra en considération que le groupe de la Ville de Luxembourg fonctionnant depuis plus de 9 ans maintenant.

ACTIVITÉS

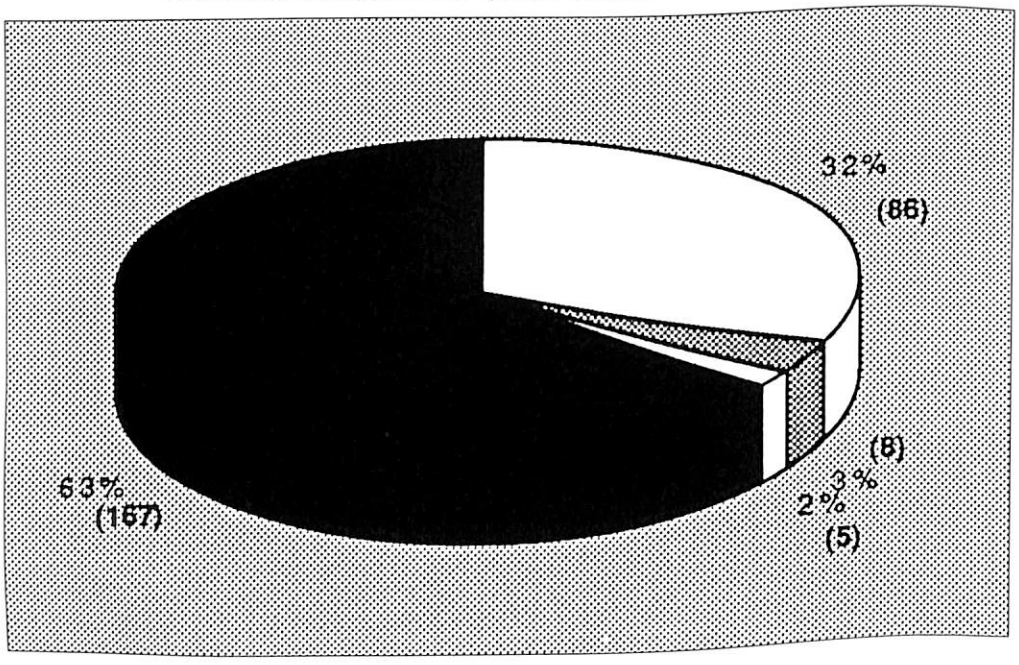
La plupart des activités sont, et ceci semble bien évident pour des sportifs cardiaques, des activités sportives. Parmi elles la séance hebdomadaire en salle, qui a lieu pendant toute l'année, reste l'activité principale de base. A part cela il y a une séance hebdomadaire de natation à laquelle participent 20% des sportifs réguliers. Pendant les mois d'été il y a un groupe cycliste avec 15% d'actifs. En plus, il existe un groupe de footing organisant 15 à 20 sorties annuelles pendant les dimanches avec 20 à 25% des sportifs réguliers qui y participent.

Depuis quelques années, selon l'approche moderne «multidisciplinaire» de la rééducation cardiaque, des séances hebdomadaires de relaxation sont organisées où le nombre de participants a dû être limité à 25.

Finalement sont organisées des conférences d'information concernant surtout les facteurs de risque, en moyenne 3 à 4 par an, fréquentées par 50 jusqu'à 80 personnes en moyenne.

ANALYSE RÉTROSPECTIVE

Distribution et évolution des sportifs cardiaques de 1984 à 1993



ntotal = 266 (19 ♀ 7%)

86 → activité régulière (7 ♀ 8%)

8 → décédés ✠

5 → arrêt sur indication médicale

167 → arrêt complet ou arrêt partiel

Du mois de mai 1984 au mois de mai 1993, 266 sportifs cardiaques éligibles selon les statuts de l'organisation ont été admis dont seulement 19 (7%) sont des femmes. Le recrutement moyen annuel a été de 25 sportifs à peu près.

La plus grande partie de ces sportifs admis, 167 (63%), ont arrêté les activités régulières. Ce grand collectif est très hétéroclite car y figurent p. ex. un nombre de sportifs ne résidant plus à Luxembourg. Un certain nombre pratique encore, mais ceci de façon très irrégulière. A signaler qu'un très grand nombre reste sympathisant en continuant à payer la carte de membre et à fréquenter p. ex. des conférences d'information.

86 (32%) pratiquent régulièrement, dont 46 maintenant plus de 5 ans. Ce collectif pratique depuis 3,7 ans en moyenne (1 à 9 ans).

8 patients (3%) sont décédés, dont 4 où la cause de décès n'était pas d'origine cardiaque, 3 ont subi une mort subite probablement d'origine cardiaque et chez un seul la cause de décès n'a pas pu être retrouvée.

5 des sportifs (2%) ont du arrêter suite à une contre-indication médicale dont 3 d'origine orthopédique et 2 d'origine cardiaque.

250 des 266 sportifs admis étaient porteurs d'une maladie coronarienne dont 133 (50%) traités par médicaments, 94 (35%) ayant subi un pontage aorto-coronarien, 24 (8%) ont été dilatés. Seulement 16 (5,7%) étaient porteurs d'une valvulopathie et la plupart d'entre eux d'une prothèse valvulaire. La grande majorité des patients, c'est-à-dire 93%, ont eu une coronarographie avant de commencer leurs activités de sportif cardiaque.

Comparaison:
Collectif total vs Sportifs «réguliers»

	Total 266			Réguliers 86	
FE(VG) %	n = 266	m 48,1		n = 86	m 48,2
capacité (Watt)	n = 266	m 144		n = 86	m 142
traitement méd	n = 133	(50%)	◄-----►	n = 41	(47%)
infarctus	n = 149	(56%)	◄-----►	n = 32	(37%)
pontages	n = 94	(35%)	◄-----►	n = 36	(41%)
dilatations	n = 23	(8%)	◄-----►	n = 5	(6%)
valvulopathies	n = 16	(5%)	◄-----►	n = 4	(5%)

En comparant le collectif total n = 266 aux n = 86 sportifs pratiquant de façon régulière, on voit qu'il n'y a pas de différence entre la fonction ventriculaire, c'est-à-dire la fraction d'éjection de départ à 48%, et la capacité de travail, 144 voire 142 W. A noter que 56% du collectif total ont subi un infarctus pour 37% des sportifs réguliers. 35% du collectif total ont été pontés pour 41% du groupe «régulier».

En examinant de façon détaillée la fonction ventriculaire des sportifs réguliers on note que seulement 14, c'est-à-dire 16%, ont eu une fraction d'éjection endessous de 40 au départ, 35, c'est-à-dire 41% une fraction d'éjection entre 40 et 50 et 53% une fraction d'éjection normale dépassant 50%.

La capacité de travail cycloergométrique de 64 des 86 sportifs «réguliers» a en moyenne augmenté de 145 W à 160 pendant une durée moyenne d'observation de 3,7 ans. 26 (40%) se sont améliorés, 27 (42%) n'ont pas changé, et 11 (17%) ont diminué leur capacité de travail. La fraction d'éjection au départ est identique dans ces 3 sous-groupes (47 à 53%) et ne permet pas de prédire une amélioration ou une diminution de la capacité de travail.

Finalement l'impression subjective des 86 sportifs «réguliers» qui au départ avaient un âge moyen de 54 (38 à 71 ans) a évolué après une durée d'observation moyenne de 3,7 ans de la façon suivante: 61 (76%) se sentent mieux, 15 (18%) se sentent inchangés et 1 seul (1,2%) se sent moins bien. A noter dans ce contexte que 6 des 86 n'ont pas répondu.

DISCUSSION

Le mouvement sportif pour cardiaques a été fondé au Grand-Duché de Luxembourg en 1984, c'est-à-dire il y a 9 ans, sur initiative personnelle. L'organisation et le fonctionnement sont réalisés par les membres eux-mêmes travaillant au bénévolat. Comme, contrairement à nos pays avoisinants, nos caisses de maladie ne disposent pas de budget pour la médecine préventive, l'Etat Luxembourgeois par le biais d'une convention entre l'association et le Mi-

nistère de la Santé a garanti la prise en charge financière du Mouvement. Actuellement pratiquent 140 sportifs cardiaques à Luxembourg-Ville et à Esch/Alzette.

L'analyse rétrospective des paramètres objectifs à l'admission des 266 sportifs témoigne d'une grande prudence. En effet la fraction d'éjection moyenne avec 48% et la capacité de travail cycloergométrique avec 144 W ne diffère que peu d'une population normale. Cette sélection de patients sans risque majeur illustre la prudence au début des activités qui peut être expliquée par le fait qu'au début on rencontrait un certain scepticisme dans le monde cardiologique luxembourgeois. A l'exception d'un patient présentant un arrêt cardiaque (mort subite) pendant une séance, qui heureusement a pu être récupéré par le médecin présent sur place, il n'y a pas eu d'incident majeur (8).

A partir des bonnes voire excellentes caractéristiques au départ il devient illusoire de vouloir montrer une amélioration de la survie de notre collectif qui, a priori, ne semble pas être différente de la survie d'une population normale. Jusqu'à aujourd'hui il n'existe pas de réponse à la question si le sport, en prévention secondaire, peut améliorer la survie. Un article de synthèse, qui a résumé 22 études cliniques, a certes trouvé des tendances favorables mais pas d'effets statistiquement significatifs (11). D'ailleurs il est peu probable, ceci pour des raisons éthiques et pratiques, d'organiser une grande étude prospective, qui, indépendamment des autres facteurs de risque, pourrait analyser l'apport exclusif d'une activité sportive régulière dans la survie de patients coronariens.

Bien sûr il faut tenir compte du biais inhérent à toutes ces études de prévention primaire et secondaire, c'est-à-dire de «l'auto-sélection» au départ des sportifs réguliers rendant impossible toute comparaison statistiquement valable (6).

En comparant le collectif total aux sportifs réguliers il y a une différence concernant le nombre de patients plus grand 56%, qui ont subi un infarctus dans le groupe total que 36% chez les sportifs réguliers. Comme cependant les fractions d'éjection entre les deux collectifs sont les mêmes, ce facteur ne joue certainement pas un rôle important. Il existe une légère différence entre les patients pontés, 35% dans le collectif total et 41% dans le groupe régulier: cette différence peut être expliquée en partie par la durée de traitement plus longue et par une sensibilisation plus grande pour le sport des patients pontés qui, très souvent, ont également suivi une cure de réadaptation dans un centre spécialisé après leur intervention.

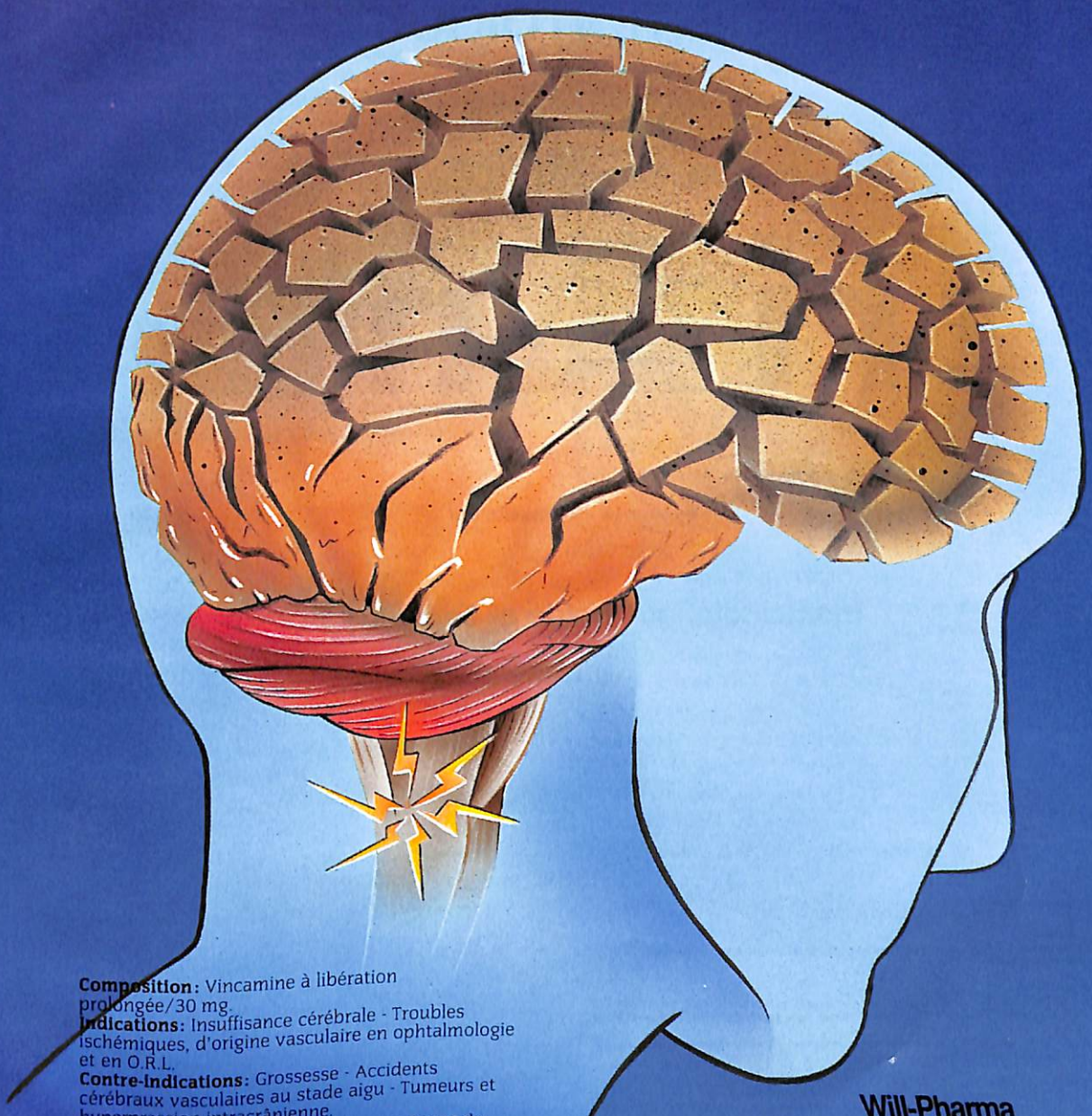
76% de nos sportifs réguliers se sentent mieux sur le plan subjectif après une durée d'observation moyenne de 3,7 ans.

Une première étude beaucoup plus détaillée avait été réalisée à Luxembourg en 1987. Sur une population de 64 sportifs pratiquant à ce moment-là pendant 1,5 ans en moyenne , on a trouvé une amélioration de la capacité de travail chez 40% alors qu'une amélioration subjective avait été trouvée chez 76% (9). Par ailleurs cette étude avait montré, tout d'ailleurs comme la plupart des 22 études citées plus haut, que d'autres facteurs de risque sont également améliorés chez les sportifs cardiaques. C'est ainsi que le nombre de tabagiques avait été réduit de 76 à 6% et qu'il y avait également une tendance favorable dans l'hyperlipidémie et la surcharge pondérale (9).

6 ans plus tard, pour une durée d'observation moyenne de 3,7 ans, les chiffres restent pratiquement les mêmes avec 40% de patients qui ont amélioré leur capacité de travail cycloergométrique et 70% qui se sentent mieux sur le plan subjectif. Cette amélioration de la capacité de travail cycloergométrique est décrite depuis de longues années dans la rééducation des cardiaques. Il faut cependant se méfier d'attribuer cette amélioration à la seule amélioration de la fonction myocardique car l'amélioration de la musculature périphérique semble jouer un rôle très important (4,6). D'ailleurs, la fraction d'éjection initiale ne permet pas de prédire cette amélioration.

La spiroergométrie permettant d'analyser exactement la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max), reflétant le facteur myocardique, pourra être utilisée dans le follow-up des sportifs cardiaques et contribuer à mieux comprendre le changement de la fonction cardiaque et des autres variables déterminant la capacité de travail. En plus cette méthode pourra donner des directives d'entraînement plus exactes, c'est-à-dire des fréquences cardiaques pour l'entraînement, surtout pour les patients sous médicaments, en premier lieu pour les patients nombreux sous bêta-bloquants.

Une des propositions à tirer, après 9 ans d'expérience, pourrait être l'admission plus systématique de patients présentant des fonctions ventriculaires moins bonnes et également des patients avec une atteinte coronarienne diffuse ne permettant plus d'intervention invasive. Bien sûr ces patients devront être repris dans un groupe à part.



Composition: Vincamine à libération prolongée/30 mg.
Indications: Insuffisance cérébrale - Troubles ischémiques, d'origine vasculaire en ophtalmologie et en O.R.L.
Contre-indications: Grossesse - Accidents cérébraux vasculaires au stade aigu - Tumeurs et hyperpression intracrânienne.
Effets secondaires: Rares cas de nausées et de rougeurs de la face.
Précautions: Ne pas croquer les microgranules.

Délivré sur ordonnance médicale.

Will-Pharma luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

OXYGERON®

hémorroïdes

triAnal®

Pommade - Suppositoires

triamcinolonacetonide et lidocaine HCl

Indications:
Hémorroïdes externes et internes, eczéma anal, prurit anal, traitements pré- et postopératoires.

Propriétés:
Le triAnal, en suppositoires et en pommade, est indiqué pour le traitement des douleurs hémorroïdales aiguës ainsi que pour les inflammations et le prurit de la région anale.
Le triAnal hâte la régression de la douleur, des démangeaisons et des phénomènes inflammatoires.

Mode d'emploi:
Suivant la gravité du cas: 1 suppositoire, 1 à 2 fois/jour ou 2 à 4 applications de pommade/jour, sur la partie cutanée irritée ou sur les hémorroïdes externes.
En cas d'hémorroïdes internes situées profondément, on utilisera les suppositoires.
Afin de permettre une introduction hygiénique de ceux-ci, 10 doigtiers sont joints à l'emballage (des suppositoires seulement).

Contre-indications:
Processus tuberculeux de la région anale.

Présentations:
Pommade: 1 x 20 g
Suppositoires: 1 x 10 suppositoires

Formula:
Pommade: Triamcinolon. acetonid. 0,25 mg – Lidocain. hydrochlorid. 50 mg. – Paraffin. liq. – Polyethylen. q.s.ad. 1 g
Suppositoires: Triamcinolon. acetonid. 0,5 mg – Lidocain. hydrochlorid. 50 mg. – Adeps synth. dérog. – n° 42/615. – Adeps solidus q. s. pro supposit. uno.

Délivré sur ordonnance médicale.

Will-Pharma
luxembourg

Rue d'Anvers 35 - Luxembourg-Ville
G.D. Luxembourg
Tél.: 48.83.60

Même si dans notre collectif de sportifs cardiaques nous avons été épargnés de complications majeures pendant les séances d'entraînement, l'évolution individuelle de la maladie coronarienne chez un certain nombre de nos sportifs a été très imprévisible et, de ce fait, les sportifs cardiaques doivent être surveillés de façon régulière et systématique. Dans ce contexte il faudra se méfier d'une commercialisation du sport pour cardiaques telle qu'on peut l'observer de plus en plus également au Grand-Duché de Luxembourg (6, 8).

EN RÉSUMÉ :

Après une expérience de 9 ans les bienfaits du sport organisé pour cardiaques sont à voir surtout dans une amélioration de la qualité de vie. L'entraînement semble redonner confiance aux patients souvent choqués par leur maladie cardiaque. En plus le facteur social, c'est-à-dire l'expérience commune du sport, semble avoir des effets favorables.

1) Heberdeen W.:

Commentaries on the history and cure of diseases. In Willis F. A., Keys T. E.: eds. Classics of cardiology Vol. 1, New York: Dover 1961: 222-4

2) Di Matteo J., Vacheron A.:

Cardiologie.

Expansion scientifique française, 1983

3) Löwel H. et al.:

Morbidität und Mortalität an akutem Herzinfarkt: Daten aus der MONICA Studienregion Augsburg 1985-86.

Münch., med. Wahr. 133, 20-25, 1991

4) Gerbert G.:

Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. 1-3

Ärzteblatt Rheinland-Pfalz, 45 Jg. 1992, Nr. 9, Nr. 11 und Nr. 12

5) Delagardelle C.:

Prévention primaire et secondaire de la maladie coronarienne par entraînement. Thèse d'admission à la Société Luxembourgeoise de Médecine de Sport, Luxembourg, mai 1986

6) Curfman G. D.:

The Health Benefits of Exercise: A Critical Reappraisal:

N. Engl. J. Med. 1993: 328: 575-76

7) Keil U.:

Bevölkerungsbezogene Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine kritische Wertung. Z. f. Kardiol., 82, Supplementum 1, 23, 1993

8) Siskovick D.S. et al.:

The incidence of primary cardiac arrest during vigourous exercise.

N. Engl. J. Med. 311, 874-77, 1984

9) Boever C.:

Effets objectifs et subjectifs d'un entraînement adapté chez des patients coronariens.

Mémoire présenté dans le cadre du stage pédagogique 1987

10) Paffenbarger R. S. et al.:

The association of changes in physical activity level and other lifestyle caracteristics with mortality among men.

N. Engl. J. Med 1993: 328: 538-45

11) O'Connor G.T. et al.:

An overview of randomized trials of rehabilitation with exercice after myocardial infarctus.

Circulation, 1989, 80: 234-44

12) Wasserman K.:

New Concepts in Assessing Cardiovascular Function.

Circulation, 1988, 78: 1060-71

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 Injektionslösung – Gastrosil® Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite Kapseln

rezeptpflichtig

so oder so: Gastrosil®

Gastrosil® Wirkstoff: Metoclopramidhydrochlorid

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg (≙ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 ml Lösung (≙ 17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg (≙ 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Ampulle (≙ 2 ml) enthält 10,54 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Zäpfchen für Kinder enthält: Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg. 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält: Metoclopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg. 1 Retardkapsel enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 31,6 mg (≙ 30 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Retardkapsel mite enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid). Gastrosil® 50: 1 Ampulle (≙ 10 ml) enthält 52,68 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 50 mg Metoclopramidhydrochlorid). Anwendungsgebiete: Motilitätsstörungen im oberen Magen-Darm-Bereich, z.B. bei Refluxkrankheit; Magenschleimhautentzündung; Sodbrennen. Zur unterstützenden, symptomatischen Behandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Übelkeit und Erbrechen bei Leber- und Nierenerkrankungen, Schädel- bzw. Hirnverletzungen, Reisekrankheiten, Migräne; medikamentenbedingte Übelkeit. Gastrosil® Injektionslösung: auch zur Behandlung von postoperativ drohender Darmatonie. Gastrosil® retard mite: auch symptomatisch bei diabetischer Gastroparese. Gastrosil® 50: Hochdosierte Metoclopramid-Therapie bei Übelkeit und Erbrechen durch das Zytostatikum Cisplatin. Gegenanzeigen: Phäochromozytom, prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® nicht empfohlen. Patienten mit Sorbitintoleranz (Fructoseintoleranz), z.B. bei Fructose-1,6-Diphosphatase-Mangel. Säuglinge und Kleinkinder bis zu 2 Jahren. Kinder unter 6 Jahren nur bei vitaler Indikation erhalten. Gastrosil® darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. Gastrosil® 50: Phäochromozytom (Geschwulst des Nebennierenmarks), prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® 50 nicht empfohlen. Schwangere, stillende Mütter und Kinder unter 14 Jahren sollten von der hochdosierten Infusionsbehandlung ausgeschlossen werden. Nebenwirkungen: Dyskinetisches Syndrom; i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG: Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampferscheinungen sofort zum Abklingen. Unruhezustände, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkte Darmtätigkeit, Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum. Bei Langzeitanwendung kann es zu Menstruationsstörungen kommen. Gastrosil® Lösung enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Nach Gabe von Gastrosil® Injektionslösung kann es bei Neugeborenen, besonders aber bei Frühgeborenen, zu einer Methämoglobinämie (Vermehrung von Methämoglobin im Blut) kommen. Gastrosil® 50: In Einzelfällen kann nach Injektion oder Infusion von Gastrosil® 50 ein dyskinetisches Syndrom (Krampferscheinungen im Kopf-, Hals-, Schulterbereich, Blickkrämpfe) und Parkinsonsche Krankheit auftreten. Bei Patienten mit erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft ist deshalb besondere Vorsicht erforderlich. Bei Auftreten von Krampferscheinungen muß Gastrosil® 50 abgesetzt werden. Durch i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG: Angaben des Herstellers beachten) als Gegenmittel können die Krampferscheinungen sofort zum Verschwinden gebracht werden. Müdigkeit oder motorische Unruhe, Schwindel, Durchfälle (Diarrhoe), ataktische Störungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg (Bradykardie), Depressionen vor allem nach Absetzen von Metoclopramid. Bei längerer Behandlung kann es zu Brustdrüsenschwellung, Milchabsonderung, Störungen des Monatszyklus. Gastrosil® und Gastrosil® 50 können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Gastrosil®: Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, 30, 50 und 100 ml Lösung, 5 Zäpfchen für Kinder, 5 Zäpfchen für Erwachsene, 5 Ampullen à 2 ml Injektionslösung; Gastrosil® 50: 5 Ampullen à 10 ml Injektionslösung; Gastrosil® retard: Packung mit 10, 20 und 50 Retardkapseln; Gastrosil® retard mite: Packung mit 10, 20, 50 und 100 Retardkapseln, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A.Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990

HEUMANN PHARMA

Tétraplégie – Aréflexie – Amyotrophie aïgue sous ventilation assistée: Rôle des corticoïdes, des curarisants, des antibiotiques et de la réanimation

YVES DE SMET

Hôpital Neuropsychiatrique de l'Etat (Dr J.-J. Meisch), Ettelbruck (Grand-Duché de Luxembourg).
Laboratoire de Neuropathologie (Pr J. M. Brucher), Université Catholique de Louvain, Bruxelles (Belgique).

Les progrès constants de l'anesthésie-réanimation l'amènent à prendre en charge des patients de plus en plus âgés, présentant des défaillances multisystémiques et soumis à une polymédication de plus en plus importante et variée. Ces progrès ont comme corollaire l'apparition de troubles neurologiques «iatrogènes» encore mal connus, tant des neurologues que des anesthésistes-réanimateurs. Il en est ainsi des difficultés de sevrage d'une ventilation artificielle (instaurée à la suite d'une affection médicale ou chirurgicale mais *non* neurologique) consécutives à des troubles moteurs sévères apparus rapidement, touchant l'ensemble de la musculature à l'exception de la face, accompagnés d'une altération majeure des réflexes ostéo-tendineux (ROT) et de la trophicité musculaire, résistant aux inhibiteurs des cholinestérases et que les examens complémentaires ne peuvent rapporter à une pathologie précise. Installée à bas bruit sous ventilation assistée chez un patient conscient en dehors de toute sédation, cette «tétraplégie-aréflexie-amyotrophie aiguë» (TAAA) apparemment périphérique pose le problème de sa nature myogène, neurogène ou jonctionnelle, par bloc neuro-musculaire (BNM).

Les signes cliniques et paracliniques sont d'interprétation délicate chez des patients intubés, sous sédatifs et myorelaxants (6, 50). Si le syndrome TAAA *in toto* ne pose pas de problème sémiologique, il n'en est pas de même dans ses formes incomplètes (tétraparésie et/ou hyporéflexie et/ou hypotrophie), subaiguës ou partielles (absence d'aréflexie et/ou d'amyotrophie), avec ou sans signe de Babinski associé: l'âge de certains patients, la présence d'une neuropathie chronique contingente et l'hypotrophicité musculaire de «non-utilisation» (29) inhérente à tout séjour en réanimation biaisent l'interprétation d'un trouble des ROT et/ou d'une amyotrophie (4, 29, 36-37, 46).

Dans un premier temps, on aura exclu, tout réanimé étant sujet à des variations tensionnelles, une ischémie bilatérale hémodynamique au niveau des deux territoires frontières entre les artères cérébrales moyennes et antérieures, zones de projection motrices des membres supérieurs et inférieurs (16). Ces infarctus, de par leur topographie et leur volume, ne sont pas toujours objectivés au CT-scan cérébral et peuvent donc se présenter initialement comme une TAAA pseudo-périphérique. Mais l'évolution clinique (apparition d'un syndrome pyramidal) permet de redresser le diagnostic (tableau).

Ensuite, le dosage des autoanticorps, anticorps anti-nucléaires, porphyrine et porphobilinogène et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) vont permettre d'exclure une TAAA (complète, incomplète ou partielle) sur BNM auto-immun, neuropathie par vascularite, porphyrie aiguë intermittente, myélopathie au stade initial et, surtout, polyradiculoneuropathie inflammatoire, type syndrome de Guillain-Barré (SGB) et variantes (40). Se pose alors la question de l'origine «iatrogène» de cette TAAA «de réanimation». Chez un patient réanimé, une TAAA «iatrogène» peut relever d'un BNM «néostigmine-résistant» sur antibiotique ou curarisant (2, 29-30, 35, 42), d'une «neuropathie de réanimation» ou *critical illness polyneuropathy (CIP)* (4, 6-8, 13, 17, 34, 39-40, 49-50) ou d'une «myopathie cortisonique aiguë» (MCA) (17-18). De plus, il y a lieu de ne pas sous-estimer la présence d'une acidose respiratoire ou métabolique (29, 42, 47), d'une septicémie (1, 3, 12, 50), d'épisodes hypotensifs (38) et/ou d'altérations de l'ionogramme sanguin.

La MCA est une myopathie nécrosante *non* inflammatoire survenant au décours d'une corticothérapie parentérale intensive. La majorité des cas a été rapportée dans le cadre d'une réanimation pour état de mal asthmatique, avec ou sans bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sous-jacente (17-18). La TAAA s'accompagne généralement d'une rhabdomyolyse (myoglobinurie, élévation des créatine kinase CK Nac). Elle peut survenir chez l'enfant comme chez l'adulte (27). L'électromyographie (EMG) peut être normale, l'amyotrophie absente et les ROT conservés. S'il n'y a pas de troubles sensitifs, une ophtalmoplégie complète ou incomplète est possible, donnant ainsi le change avec un SGB: (variante syndrome de Miller Fisher) (40, 44), une myasthénie, une encéphalopathie de Gayet-Wernicke ou une intoxication par phénytoïne (14).

Dans les amyotrophies de dénervation et de «non-utilisation» (29), la densité des récepteurs musculaires aux stéroïdes est fortement accrue (22). Ainsi, l'atrophie de dénervation relèverait d'une hypersensibilité des muscles paralysés aux corticoïdes endogènes et serait en fait une myopathie induite par les corticoïdes naturels (23). Par comparaison, la MCA relèverait, elle, d'une hypersensibilité de non-utilisation des muscles curarisés aux corticoïdes exogènes. Une MCA peut également survenir au décours d'une corticothérapie parentérale intensive pour myasthénie (33). Tout BNM (myasthénie, curarisants, antibiotiques, troubles ioniques) semble ainsi pouvoir induire une MCA. Aussi, le terme générique de *blocking agent-corticosteroid myopathy* est-il proposé (14), bien que la MCA puisse survenir en l'absence de curarisation/ventilation assistée (18). De plus, si une MCA sous vécuronium est rapportée (15, 28, 47), la majorité des cas le sont sous pancuronium, qui possède une structure moléculaire *steroid-like* (27). La MCA est peut-être facilitée par les bêta-mimétiques ou la théophylline et ses dérivés, mais pas par l'hypoxie, et elle n'est, ni spécifique d'un type de corticoïde, ni dose-dépendante. Mais l'intensité et/ou le temps de récupération du déficit seraient proportionnels à la dose totale de corticoïde utilisée (18, 43).

S'il n'y a pas, contrairement à la myopathie cortisonique chronique, d'atteinte préférentielle de certaines fibres musculaires dans la MCA, une dégénérescence sélective corticodépendante des filaments de myosine a été décrite (15, 41, 47). La phénytoïne (ou d'autres anticonvulsivants) aurait un rôle protecteur (19). Mais l'intoxication par la phénytoïne peut, elle, donner une TAAA avec éventuelle ophtalmoplégie (14). La MCA doit être distinguée de l'affection inverse: détresse respiratoire sur myopathie nécrosante (45), de la «myopathie catabolique» sur septicémie (1, 3, 12, 50) et de la myopathie nécrosante aiguë hypokaliémique (1, 40). L'existence d'une paralysie aiguë hyperkaliémique (31) reste à démontrer. Une «amyotrophie asthmatique myélopathique» a également été décrite (5, 20) : le tableau clinique, qui peut aller jusqu'à la TAAA, ressemble à une poliomyélite antérieure aiguë avec pléiocytose du LCR et EMG neurogène, mais la sérologie anti-poliovirus reste négative.

La *CIP* est une polyneuropathie motrice ou sensitivo-motrice axonale, d'étiologie inconnue, survenant chez des patients réanimés, souffrant de septicémie et de défaillance multisystémique (4, 6-8, 13, 17, 34, 39-40, 49-50). La TAAA est habituellement incomplète, parfois même subclinique, et les signes de rhabdomyolyse manquent. Ainsi, en cas de TAAA, l'aréflexie totale est, paradoxalement, moins le fait d'une *CIP* que d'une MCA (17-18, 27, 50).

La *CIP* se développe plus tardivement et récupère plus rapidement que la MCA. Une parésie faciale périphérique peut s'y associer. Les patients sous alimentation parentérale seraient moins touchés que ceux alimentés par sonde gastrique. La sévérité de la *CIP* semble proportionnelle à l'hyperglycémie (49). Or, celle-ci est un effet secondaire banal de la corticothérapie, cause de MCA. En cas de «myopathie catabolique» sur septicémie, on a mis en évidence une protéine circulante myolytique similaire à l'interleukine 1 (3); les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, telle l'indométacine, auraient un rôle protecteur (1, 3, 12, 50). Complication d'une septicémie et d'une défaillance multi-systémique (50), la *CIP* pourrait ainsi résulter de l'activité neurolytique d'une toxine endogène (13, 49). Celle-ci serait aussi délétère au niveau du système nerveux central, car une «encéphalopathie septique» est fréquemment associée à la *CIP* (6, 10, 26).

La *CIP*, surtout dans sa forme motrice pure, doit être distinguée de la forme motrice pure du SGB, qui peut parfois être axonal, s'accompagner d'un signe de Babinski et aller jusqu'au *locked-in syndrome* (32, 40); de l'«amyotrophie asthmatique myélopathique» (5, 20); de la «poliomyélite antérieure aiguë hypotensive» (38), qui se présente cliniquement et à l'EMG comme une pseudo-neuropathie motrice (6). Rappelons que l'hypotension peut également induire une TAAA sur infarctus frontières (cf. *supra*). L'hyperalimentation parentérale visant à combattre la fonte musculaire peut produire une hypophosphorémie. Cette hypophosphorémie peut elle-même se traduire, surtout quand elle est sévère et survient dans le cadre d'une défaillance multi-systémique, par une rhabdomyolyse (1) ou une TAAA sur BNM. Cette dernière, peu ou prou amyotrophiante mais s'accompagnant d'hypoesthésie diffuse et de parésie des nerfs crâniens, mime un SGB ou une MCA. Mais l'EMG est habituellement normal (24-25, 40, 48).

Des altérations neuromusculaires multiples et associées (neuropathie, myopathie, BNM) ont été rapportées au pancuronium chez des patients réanimés, polytraumatisés, en insuffisance rénale et traités par aminoglycosides et corticoïdes (35). La TAAA s'y compliquait parfois d'une atteinte oculaire et/ou faciale. L'EMG plaidait pour une dégénérescence axonale. Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène comprenant une majorité de cas de *CIP* (17-18, 49), dont certains se sont compliqués d'une MCA ou d'une amyotrophie de «non-utilisation» (29) ou de dénervation, toutes deux devenues cortico-sensibles (22-23) à la suite d'un BNM et/ou d'une neuropathie induite par pancuronium et/ou aminoglycoside. Un BNM prolongé «néostigmine-résistant» peut en effet se voir après curarisation et/ou antibiothérapie (aminoglycosides, tétracyclines, lincomycine et dérivés, polymyxine), rarement chez des patients sains, le plus souvent en cas d'acidose respiratoire, d'hypermagnésémie, d'hypophosphorémie, de défaillance multi-systémique et/ou de polymédication (29, 35, 40).

L'insuffisance rénale interviendrait, soit comme composante de la défaillance multi-systémique en cas de *CIP* (9), soit comme facteur favorisant les troubles neuromusculaires dus aux curarisants et/ou aux antibiotiques, par défaut d'élimination (42). Elle peut aussi induire, en cas de traitement associé par antiacides et/ou laxatifs, une hypermagnésémie qui, parfois dès 4 mEq/l, peut produire une paralysie aiguë aréflexique sur BNM, sans amyotrophie ni trouble sensitif, mais avec participation crânienne et signe de Babinski (11, 40). Toutefois, des valeurs normales hautes de la magnésémie peuvent déjà favoriser une BNM sur curarisant (42). L'hypomagnésémie peut, elle, induire une rhabdomyolyse (1).

L'EMG permet d'exclure un BNM, iatrogène (curarisants, antibiotiques, phosphore, magnésium) ou essentiel (myasthénie). Mais, en l'absence de toute contraction musculaire volontaire en cas de TAAA complète, il ne peut reconnaître que la seule polyneuropathie axonale signant une *CIP*, l'éventuelle MCA sous-jacente restant, elle, voilée. Toutefois, la présence de potentiels de fibrillation et la faiblesse d'amplitude des potentiels d'action moteurs peuvent suggérer une myopathie associée (49). Réalisé trop tôt, il peut aussi se révéler normal. Chez des patients souffrant de BPCO, une polyneuropathie hypoxique chronique (4, 36-37, 46) peut parasiter les signes EMG aigus. Seule la biopsie neuro-musculaire permet de diagnostiquer une MCA surajoutée à une *CIP* et d'exclure une myopathie inflammatoire ou une neuropathie sur vascularite. Elle se révèle dans ces cas d'autant plus indispensable que la présence d'une MCA implique l'arrêt de la corticothérapie en cours, si faire se peut. Le recours à une corticothérapie parentérale intensive dans l'état de mal asthmatique reste d'ailleurs controversé (21). La présence de grands groupes atrophiques signe l'existence d'une neuropathie chronique (hypoxique ou autre) sous-jacente. Le nerf biopsié (toujours sensitif) et l'éventuelle branche motrice présente au niveau du muscle prélevé sont parfois normaux : la *CIP* étant une polyneuropathie axonale, elle ne touche pas systématiquement et simultanément tous les axones d'un même nerf.

CONCLUSION

Tout patient réanimé, sous ventilation assistée et traité par curarisants, corticoïdes et antibiotiques, court le risque de développer une MCA et/ou une *CIP*, surtout s'il souffre de BPCO, de défaillance multi-systémique et/ou de troubles ioniques. Le tableau clinique peut parfois prendre la forme gravissime d'une TAAA. La possibilité d'une prévention, dès l'intubation, par kinésithérapie, alimentation parentérale n'induisant pas d'hypophosphorémie, phénytoïne, indométacine, asepsie et polymédication à doses modérées est à retenir. Au moindre doute clinique et/ou élévation significative des CK Nac, quotidiennement dosées, un EMG doit être réalisé et l'arrêt des corticoïdes et curarisants envisagé.

RÉFÉRENCES

1. Adnet P.: Rhabdomyolyses: diagnostics et hypothèses physiopathologiques. In: VI[e] réunion d'anesthésie-réanimation du Nord et de l'Est, 1990, pp. 195-205, Arnette, Paris.

2. Argov Z., Mastaglia F. L.: Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. N. Engl. J. Med., 1979, 301: 409-413.

3. Baracos V., Rodemann H. P., Dinarello C. A., Goldberg A. L.: Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E_2 release by leukocytic pyrogen (interleukin-I). N. Engl. J. Med., 1983, 308: 553-558.

4. Barat M., Brochet B., Vital C., Mazaux J. M., Arne L.: Polyneuropathies au cours de séjours prolongés en réanimation. Rev. Neurol., 1987, 143: 823-831.

5. Beede H. E., Newcomb R. W.: Lower motor neuron paralysis in association with asthma. John Hopkins Med. J., 1980, 147: 186-187.

6. Bolton C. F.: Electrophysiologic studies of critically ill patients. Muscle Nerve, 1987, 10: 129-135.

7. Bolton C. F., Gilbert J. J., Hahn A. F., Sibbald W. J.: Polyneuropathy in critically ill patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1984, 47: 1223-1231.

8. Bolton C. F., Laverty D. A., Brown J. D., Witt N. J., Hahn A. F., Sibbald W. J.: Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1986, 49: 563-573.

9. Bolton C. F., Young G. B.: Neurological complications of renal disease. Uremic neuropathy. 1990, §5, pp. 75-118, Butterworths, Boston.

10. Bolton C. F., Young G. B., Zochodne D. W.: The neurological complications of sepsis. Ann. Neurol., 1993, 33: 94-100.

11. Castelbaum A. R., Donofrio P. D., Walker F. O., Troost B. T.: Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriparesis and neuromuscular junction defect. Neurology, 1989, 39: 746-747.

12. Clowes G. H. A., George B. C., Villée C. A., Saravis C. A.: Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. N. Engl. J. Med., 1983, 308: 545-552.

13. Couturier J. C., Robert D., Monier P.: Polynévrites compliquant des séjours prolongés en réanimation. Lyon Médical, 1984, 17: 247-249.

14. Dalakas M. C.: Inflammatory and toxic myopathies. Cur. Opin. Neurol. Neurosurg., 1992, 5: 645-654.

15. Danon M. J., Carpenter S.: Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. Muscle Nerve, 1991, 14: 1131-1139.

16. De Smet Y.: Paralysie brachiale frontière d'origine non ischémique. Acta Neurol. Belg., 1992, 92: 296-299;

17. De Smet Y.: Etat de mal asthmatique. Myopathie aiguë cortisonique et neuropathie de réanimation. Rev. Neurol., 1993, 149: (sous presse).

18. De Smet Y., Jaminet M., Jaeger U., Jacob J., Neuray H., Haus G., Ledesch-Camus D., Meyers R.: Myopathie aiguë cortisonique de l'asthmatique. Rev. Neurol., 1991, 147: 682-685.

19. Dropcho E. J., Soong S.: Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. Neurology, 41: 1235-1239.

20. Éditorial: Post-asthmatic pseudo-polio in children. Lancet, 1980, i: 860.

21. Éditorial: Steroids in acute severe asthma. Lancet, 1992, 340: 1384-1385.

22. Du Bois D. C., Almon R. R.: Disuse atrophy of skeletal muscle is associated with an increase in number of glucocorticoid receptors. Endocrinology, 1980, 107: 1649-1651.

23. Du Bois D. C., Almon R. R.: A possible role of glucocorticoid in denervation atrophy. Muscle Nerve, 1981, 4: 370-373.

24. Furlan A. J., Hanson M., Cooperman A., Farmer R. G.: Acute areflexic paralysis. Association with hyperalimentation and hypophosphatemia. Arch. Neurol., 1975, 32: 706-707.

25. Goodman M., Solomons C. S., Miller P. D.: Distinction between the common symp-

toms of the phosphate-depletion syndrome and glucocorticoid-induced disease. Am. J. Med., 1978, 65: 868-872.

26. Jackson A. C., Gilbert J. J., Young G. B., Bolton C. F.: The encephalopathy of sepsis. Can. J. Neurol. Sci., 1985, 12: 303-307.

27. Kaplan P. W., Rocha W., Sanders D. B., D'Souza B., Spock A.: Acute steroid-induced tetraplegia following status asthmaticus. Pediatrics, 1986, 78: 121-123.

28. Knox S., Sheridan P., Venna N.: The floppy person syndrome with prolonged narcuron infusion. Neurology, 1990, 40: suppl. 1, 119.

29. Kupfer Y., Okrent D. G., Twersky R. A., Tessler S.: Disuse atrophy in a ventilated patient with status asthmaticus receiving neuromuscular blockade. Crit. Care. Med., 1987, 15: 795-796.

30. Lane R. J. M., Mastaglia F. L.: Drug-induced myopathies in man. Lancet, 1978, ii: 562-566.

31. Livingstone I. R., Cumming W. J. K.: Hyperkalemic paralysis resembling Guillain-Barré syndrome. Lancet, 1979, ii: 963-964.

32. Loeb C., Mancardi G. L., Tabaton M.: Locked-in syndrome in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. Eur. Neurol., 1984, 23: 137-140.

33. Newson-Dervis et al.: Acute necrotizing myopathy following high dose steroids in myasthenia gravis. In: II^{es} Journées internationales de pathologie neuromusculaire, Marseille, septembre 1992 (communication orale).

34. Nijeholt J. L. A., Troost J.: Critical illness polyneuropathy. In: Handbook of Clinical Neurology, vol. 7(51): Neuropathies. § 35, pp. 575-585. WB Matthews, editor. Elsevier Science Publishers B.V., 1987.

35. Op De Coul Aaw, Lambregts PCLA, Koeman J., Van Puyenbroek M. J. E., Ter Laak H. J., Gabreels-Festen AAWM: Neuromuscular complications in patients given PavulonR (pancuronium bromide) during artificial ventilation. Clin. Neurol. Neurosurg., 1985, 87: 17-22.

36. Paramelle B., Vila A., Pollak P., Muller P., Gavelle D., Reymond F., Brambilla C., Stoebner P.: Fréquence des polyneuropathies dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Presse Méd, 1986, 15: 563-567.

37. Pfeiffer G., Kunze K., Bruch M., Kutzner M., Ladurner G., Malin J. P., Tackmann W.: Polyneuropathy associated with chronic hypoxaemia: prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Neurol., 1990, 237: 230-233.

38. Rivner M. H., Kim S., Greenberg M., Swift T. R.: Reversible generalized paresis following hypotension: a new neurological entity. Neurology, 1983, 33: suppl. 2, 240.

39. Roelofs R. I., Cerra F., Boelka N., Rosenberg L., Delaney J.: Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome. Neurology, 1983, 33: suppl. 2, 240.

40. Ropper A. H., Wijdijcks E. F. M., Truax B. T.: Guillain-Barré syndrome. Differential diagnosis. 1991, § 14, pp. 175-223, F. A. Davis Company, Philadelphia.

41. Rouleau G., Karpati G., Carpenter S., Soaz M., Prescott S., Holland P.: Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. Muscle Nerve, 1987, 10: 428-438.

42. Segredo V., Caldwell J. E., Matthay M. A., Sharma M. L., Gruenke L. D., Miller R. D.: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N. Engl. J. Med., 1992, 327: 524-528.

43. Shee C. D.: Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. Respiratory Medicine, 1990, 84: 229-233.

44. Sitwell L. D., Weinshenker B. G., Monpetit V., Redi D.: Complete ophtalmoplegia as a complication of acute corticosteroid- and pancuronium-associated myopathy. Neurology, 1991, 41: 921-922.

45. Taverner D., Zardawi I. M., Walls J.: Acute ventilatory failure and myoglobinuria. Neurology, 1984, 34: 369-371.

46. Valli G., Barbieri S., Sergi P., Fayoumi Z., Berardinelli P.: Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1984, 47: 1117-1121.

47. Waclawik A. J., Sufit R. L., Beinlich B. R., Schutta H. S.: Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium. Neuromusc. Disord., 1992, 2: 19-26.

48. Weintraub M. I.: Hypophosphatemia mimicking acute Guillain-Barré-Strohl syndrome. A complication of parenteral hyperlimentation. JAMA, 1976, 235: 1040-1041.

49. Witt N. J., Zochodne D. W., Bolton C. F., Grand'Maison F., Wells P., Young B., Sibbald W. J.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. Chest, 1991, 99: 176-184.

50. Zochodne D. W., Bolton C. F., Wells G. A., Gilbert J. J., Hahn A. F., Brown J. D., Sibbald W. A.: Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. Brain, 1987, 110: 819-842.

Plasminogène

Activateurs endogènes

et exogènes du plasminogène

Inhibiteurs des activateurs

du plasminogène (PAI-I)

Plasmine

Fibrine fibrinogène

produits de dégradation

de la fibrine (PDF)

Inhibiteurs de la plasmine

(alpha-2-antiplasmine; alpha-2-macroglobuline)

Figure 1: Schéma de la fibrinolyse

– La plasmine résulte du clivage du plasminogène au niveau de la liaison Arg560-Val561. Elle est formée de deux chaînes polypeptidiques, unies par deux ponts disulfures. La réduction des ponts disulfures libère une chaîne lourde et une chaîne légère qui possède l'activité protéolytique. Elle dégrade les mailles de la fibrine en produits solubles de dégradation de la fibrine (PDF). La demi-vie de la plasmine est de 0,1 secondes et de 10 secondes quand elle est liée à la fibrine. La plasmine possède une spécificité protéolytique réduite à l'égard des substances plasmatiques et dégrade aussi le fibrinogène et les facteurs V et VIII de la coagulation. La plasmine générée est rapidement neutralisée par l'alpha-2-antiplasmine. Quand l'alpha-2-antiplasmine est consommée, la plasmine libre en excès accélère la fibrinolyse systémique. En revanche, la plasmine générée à la surface de la fibrine suite à l'adsorption du plasminogène à la surface du caillot est peu bloquée par l'alpha-2-antiplasmine et exerce son activité protéolytique sur le caillot. Ce phénomène, associé à la concentration élevée de plasminogène à l'intérieur d'un caillot, est à la base du mécanisme de la thrombolyse locale.

– Fibrinogène, fibrine, produits de dégradation de la fibrine:

Le fibrinogène est une protéine plasmatique dimère, unie par des ponts disulfures, dont chaque moitié est composée de trois chaînes polypeptidiques A, B et C. Sous l'action protéolytique de la plasmine naissent des dérivés X qui sont coagulables par la thrombine. La protéolyse asymétrique des composés X génère un fragment Y et D. Le fragment Y est lysé en fragment E et D. L'ensemble des fragments X, Y, D et E, solubles et de poids moléculaires variables, constituent les produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDF). Les PDF qui proviennent du fibrinogène sont plus petits que ceux provenant de la fibrine. Les PDF ont une activité anti-coagulante et interfèrent avec l'agrégation plaquettaire. La fibrine composée de polyfilaments unis par des liaisons covalentes forme au terme de la coagulation un complexe protéinique compact, plus résistant à l'action protéolytique de la plasmine que le fibrinogène. Elle agit comme co-facteur de l'activation du plasminogène à l'intérieur du caillot. En perturbant la polymérisation de la fibrine, les PDF fragilisent les caillots et entretiennent l'action fibrinolytique.

– Les activateurs du plasminogène

Ils sont à l'origine de la séquence fibrinolytique. L'urokinase (UK) et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) sont d'origine endogène et présents à l'état physiologique. Les autres activateurs du plasminogène sont exogènes. Les substances suivantes sont utilisées en application clinique ou dans le cadre d'études:

– Streptokinase (SK)

– Urokinase (UK)

– Anistreplase (APSAC, Anisoylated human Plasminogen Streptokinase Activator Complex: Eminase®)

– Saruplase ou Pro-urokinase (scu-PA, ou single chain urokinase-type Plasminogen Activator)

– Alteplase (r-t-PA, recombinant tissue-type Plasminogen Activator: Actilyse®, Activase®)

De nombreuses combinaisons moléculaires chimères ou hétérodupliquées de ces drogues sont étudiées actuellement.

a) La streptokinase (SK) est un activateur exogène du plasminogène, de première génération. Il s'agit d'une protéase non enzymatique, à chaîne unique produite par les streptocoques béta-hémolytiques. Elle active indirectement le plasminogène en formant un complexe intermédiaire iso-stoechiométrique avec le plasminogène ou la plasmine, qui résiste à l'alpha-2-antiplasmine. Ce complexe est capable de cliver le plasminogène et libère la chaîne active de la plasmine. Sa demi-vie est de 25 minutes. La SK est neutralisée par des anticorps circulants quasi-ubiquitaires chez l'homme, qui résultent de contacts antérieurs avec le streptocoque béta-hémolytique. Les anticorps sont bloqués par une dose de charge de 250 000 unités de SK, administrée en début du traitement. Les signes cliniques (fièvre, réaction anaphylactique, etc.) qui traduisent le conflit immunologique entre la SK et les anticorps anti-SK sont spécifiques à ce type d'activateur du plasminogène. L'activité fibrinogénolytique de la SK est élevée. Son ac-

tivité fibrinolytique se poursuit plusieurs heures après l'arrêt du traitement. Son prix est réduit.

b) L'urokinase (UK) est un activateur endogène du plasminogène, de première génération. Il s'agit d'une protéase plasmatique formée de deux chaînes unies par un pont disulfure. La protéolyse limitée d'urokinase libère deux chaînes polypeptidiques qui ont le même pouvoir fibrinolytique en activant le plasminogène, sans passer par un complexe intermédiaire. La demi-vie de l'UK est de l'ordre de 10 minutes. L'UK est produite à partir de cultures cellulaires rénales foetales par génie génétique. Elle n'est pas antigénique et dégrade moins le fibrinogène que la SK. Son prix est environ 16 à 20 fois plus élevé que celui de la SK pour un traitement thrombolytique local donné (3).

c) L'anistreplase (APSAC) est un dérivé inactif du complexe plasminogène-SK, obtenu par acétylation de son centre actif. Elle a la même spécificité pour la fibrine que la SK. 30 unités ou mg d'APSAC contiennent 1 million d'unités de SK. L'acétylation protège la molécule des protéases plasmatiques inhibitrices. La substance devient active dans le plasma par désacétylation en présence d'un pH sanguin physiologique. La demi-vie de la molécule est de 105 à 120 minutes.

d) La pro-urokinase (scu-PA) est formée par une chaîne glycoprotéique qui est convertie en UK par protéolyse de la liaison Lys158-I le159. La pro-UK possède un potentiel intrinsèque d'activation directe du plasminogène et a une affinité plus élevée pour la fibrine que l'UK. Sa demi-vie est de 7 à 10 minutes. La pro-UK est purifiée à partir de cultures cellulaires rénales et d'adénocarcinome bronchique. La forme recombinée r-scu-PA est produite par génie génétique et exprimée dans Escherichia Coli.

e) L'activateur tissulaire (recombiné) du plasminogène (r-t-PA) est une protéase semblable à la trypsine, composée d'une chaîne glycoprotéique unique ou double. Le t-PA est synthétisé dans les cellules endothéliales et extrait de différents organes. L'utérus en est particulièrement riche: 1 mg de t-PA est extrait de 5 kg d'utérus. Les cultures cellulaires de mélanome produisent du t-PA. Le gène responsable de la production de t-PA a été identifié, cloné et exprimé dans Escherichia Coli. La demi-vie de la molécule est de 2 à 7 minutes. La conversion du plasminogène en plasmine est très lente en l'absence de fibrine. Le r-t-PA active de façon spécifique le plasminogène adsorbé au contact de la fibrine plusieurs centaines de fois plus que le plasminogène circulant et possède un tropisme spécifique pour la fibrine polymérisée à l'intérieur d'un caillot.

- Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène:

Le PAI - 1 (Plasminogen Activator Inhibitor - 1) est le principal inhibiteur des activateurs endogènes du plasminogène . Il s'agit d'un polypeptide à chaîne unique, dont le site actif est la liaison Arg346, Met347. Le PAI-1 empêche l'accélération de la séquence fibrinolytique par un mécanisme similaire à celui des inhibiteurs de la plasmine. Le PAI-1 est présent dans le plasma en concentration très faible, sous forme potentielle dans les cellules endothéliales et sous forme active dans les plaquettes. Les thrombus artériels ou veineux riches en plaquettes contiennent du PAI-1 en concentration élevée et opposent une résistance à l'activation du plasminogène. La protéine C activée réduit l'activité inhibitrice du PAI-1.

- Inhibiteurs de la plasmine:

De nombreuses protéines plasmatiques inhibent l'action de la plasmine, l'alpha-2-macroglobuline, l'alpha-2-antitrypsine, l'antithrombine 3 et l'inhibiteur de la fraction C1 du complément. Les 2 premières molécules sont les inhibiteurs principaux de la plasmine.

- l'alpha-2-antiplasmine est une glycoprotéine inhibitrice des protéases sériques. Sa concentration plasmatique est de 1 micromole et sa demi-vie de 2,6 jours à l'état physiologique, mais réduite à 0,8 jours lors d'un traitement fibrinolytique. L'alpha-2-antiplasmine inactive la plasmine circulante et moins la plasmine fixée aux mailles de fibrine d'un caillot. Elle gène l'adsorption du plasminogène à la fibrine en bloquant les sites libres de Lysine du plasminogène, et elle stabilise la fibrine dans la matrice du caillot.

- L'alpha-2-macroglobuline est présente dans le plasma dans des concentrations plus importantes que l'alpha-2-antiplasmine, mais son action inhibitrice de la plasmine est moins prononcée. Lors d'un traitement fibrinolytique, l'alpha-2-antiplasmine est dégradée rapidement et l'alpha-2-macroglobuline peut devenir l'inhibiteur principal de la plasmine.

INDICATIONS DE LA THROMBOLYSE LOCALE

Depuis la description donnée par Dotter et al. (4), les indications cliniques de la thrombolyse locale se sont diversifiées et peuvent être schématisées de la façon suivante pour les occlusions artérielles des membres:

- occlusions aigues ou subaigues des artères des membres supérieurs datant de quelques heures à plusieurs semaines. Les

occlusions simultanées, proximale et distale ou celles qui touchent les artères de la main et des doigts, qui sont au-delà des possibilités de désobstruction chirurgicale, représentent des indications électives (Fig. 1). Les occlusions emboliques, cardio-artérielles ou artério-artérielles, partant d'une plaque ulcérée sous-clavière par exemple, sont plus fréquentes qu'au niveau des artères des membres inférieurs (5-8).

– thromboses aigues ou chroniques des artères des membres inférieurs, d'âge variable: des thromboses iliaques de 12 mois, fémoro-poplitées de 3 mois et surales de quelques semaines peuvent répondre à la thrombolyse locale (9). Quand l'ischémie aigue est mal tolérée, avec signes de souffrance sensitivo-motrice, l'intervention est de règle. Seules les aspirations percutanées, à effet immédiat, sont autorisées en fin d'artériographie (10, 11). Devant une occlusion chronique iliaque ou fémoropoplitée, la thrombolyse locale peut précéder la recanalisation percutanée. Cette technique, bien que plus longue et plus fastidieuse que la recanalisation percutanée d'emblée, a l'avantage de démasquer la ou les sténoses sous-jacentes, et convertit une occlusion étendue en sténose limitée, facile à traiter (12). Elle minimise également le risque d'embolie distale (13) (Fig. 2).

– embolies distales survenant au cours d'angioplastie ou de recanalisation percutanée, à condition que le flux d'amont soit préservé ou ait été rétabli (par angioplastie ou mise en place d'une prothèse métallique en cas de dissection occlusive) et que l'embol à traiter ait pu être cathétérisé;

– occlusion des prothèses et greffons, parmi lesquels les bypass fémorotibiaux ou ceux qui ont fait l'objet de réinterventions représentent les meilleures indications. L'occlusion post-opératoire précoce des reconstructions artérielles résulte plutôt d'un problème de technique chirurgicale et nécessite la réintervention. Dans les autres cas, la thrombolyse locale permet de juger de la qualité du greffon après reperméabilisation et oriente le choix thérapeutique ultérieur: angioplastie percutanée d'une sténose isolée, anastomotique ou non, réanastomose chirurgicale ou remplacement du bypass veineux fibrosé. L'absence de collatérales de l'artère iliaque primitive et des bypass chirurgicaux responsables d'une concentration élevée d'activateur du plasminogène à l'intérieur du thrombus fait que ces segments vasculaires se prêtent bien à la thrombolyse locale. La prudence est de mise avec les prothèses en Dacron au cours des trois premiers mois, à cause du risque d'extravasation et d'hématome périprothétique (14) (Fig. 3) .

– occlusion aiguë ou subaiguë de l'aorte abdominale sous-rénale et en particulier les thromboses suite à une intolérance à l'héparine (15,16)

– occlusion d'un ou de plusieurs troncs périphériques, avec tolérance clinique de l'ischémie ou devant une ischémie critique récusée pour le traitement chirurgical. La thrombolyse peut limiter l'étendue de l'amputation en recrutant une circulation artériolaire vicariante.

– l'aspiration percutanée du caillot peut être réalisée à la place de la thrombolyse locale. Elle est particulièrement indiquée dans les situations suivantes (17) (Fig.4)

* caillot frais libéré au cours de l'angioplastie transluminale percutanée et embolisé dans un segment distal

* caillot responsable d'une occlusion aiguë et complète de l'axe poplité ou à cheval sur le trépied jambier; des caillots de 10 cm de long ne représentent pas une contre-indication à l'aspiration percutanée.

* ischémie critique mal tolérée sous circulation d'aval visible à l'artériographie.

L'aspiration percutanée incomplète de caillots est suivie d'une thrombolyse locale, pratiquée comme traitement complémentaire et destinée à laver le contenant des thrombus résiduels. Elle aura transformé l'ischémie non tolérée en ischémie permettant une thrombolyse locale durant plusieurs heures.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications absolues du traitement fibrinolytique systémique doivent être observées pour le traitement par infusion locale. Quant aux contre-indications relatives, le risque du traitement local doit être pesé contre le bénéfice escompté pour chaque cas particulier (18).

Contre-indications absolues

– Dévitalisation du membre ischémié

– Hémorragie interne ou extériorisée

– Processus expansif intracrânien

– Hémorragie cérébrale endéans les 3 derniers mois

– Neurochirurgie endéans les 3 derniers mois

Contre-indications relatives majeures

– Chirurgie majeure, accouchement, avortement, biopsie percutanée ou ponction vasculaire profonde endéans les deux dernières semaines

- Hémorragie interne endéans les deux dernières semaines

- Traumatisme majeur endéans les deux dernières semaines

- Hypertension artérielle majeure non contrôlée

- Embolie distale post Fogarty

- Anévrisme aortique ou poplité emboligène

Contre-indications relatives mineures

- Occlusion de tout l'axe vasculaire d'un membre

- Coagulopathie non contrôlée

- Insuffisance cardiaque ou rénale

- Grossesse et menstruations

- Rétinopathie hypertensive hémorragique diabétique

- Endocardite bactérienne

- Thrombus cardiaque

- Massage cardiaque récent

- Contusion mineure

- Ulcérations digestives

Des contre-indications relatives d'ordre technique doivent être prises en considération, telles que l'obésité ou l'agitation du patient, l'impossibilité de ponctionner ou de cathétériser le segment vasculaire occlus.

TECHNIQUES DE THROMBOLYSE LOCALE

Artériographie diagnostique:

Devant une ischémie de membre, l'artériographie diagnostique est indiquée en fonction de la présentation clinique et de l'examen Doppler et des options thérapeutiques envisagées. Elle est obligatoirement réalisée lorsqu'un traitement thrombolytique local est prévu et comprend le membre ischémique en totalité. Pour une ischémie du membre inférieur, un abord fémoral hétérolatéral est habituellement réalisé et un abord axillaire gauche pour une occlusion aorto-iliaque ou un pontage aorto-fémoral occlus. La ponction fémorale homolatérale rétrograde est proscrite. Les pontages extra-anatomiques axillofémoraux sont étudiés par l'abord axillaire correspondant, les pontages fémoro-fémoraux par abord controlatéral ou axillaire. Une ischémie du membre supérieur est explorée par un abord fémoral. Quand les voies fémorales sont occluses, un abord axillaire hétérolatéral avec cathétérisme via la crosse aortique ou un abord axillaire homolatéral antégrade peuvent être exceptionnellement réalisés. L'artériographie montre le niveau proximal de l'occlusion et la qualité de la vascularisation d'amont. Toute sténose significative située en amont de l'occlusion doit être dilatée avant la thrombolyse locale.

En fonction du type d'occlusion, l'artériographie apprécie la longueur du segment occlus, la qualité du réseau de suppléance et du lit d'aval et identifie la cause spécifique de l'occlusion comme une angéite radique, un anévrysme ou une sténose ulcérée emboligènes. Une ponction artérielle unique, sans traversée de la paroi postérieure de l'artère fémorale, est réalisée afin de minimiser le risque d'hémorragie du point de ponction au cours du traitement.

Mise en place du dispositif d'infusion

Une valve hémostatique F5 est placée au point de ponction, permettant les échanges de cathéters et de guides. L'infusion locale est habituellement réalisée par la voie d'abord qui a servi à l'angiographie diagnostique. Si une ponction artérielle différente s'avère nécessaire, la valve hémostatique est laissée en place au niveau de la ponction initiale pour éviter l'hémorragie. Quand une occlusion aiguë, poplitée ou surale, est associée à une occlusion fémorale chronique qui empêche le cathétérisme antégrade, la thrombolyse locale est mise en place par ponction poplitée. L'occlusion est cathétérisée au guide souple ou hydrophile à extrémité droite ou en J. La facilité avec laquelle le guide traverse l'occlusion a une valeur pronostique fiable, préjugeant du résultat car une occlusion facilement cathétérisée contient des caillots mous, sans lésion obstructive résistante (19). Lorsque le guide rejoint le segment distal perméable, un cathéter F3 ou un guide injectable est avancé avec précaution, sans mobilisation de caillot à ce niveau, pour réaliser une angiographie distale complémentaire, si le bilan initial n'a pas donné d'indication sur le lit d'aval.

Quelques passages répétés du guide ou du cathéter favorisent le rétablissement rapide du flux dans le segment occlus et augmentent la surface de contact entre l'agent thrombolytique et le caillot fragmenté. Le thrombus est infiltré par l'agent thrombolytique tout en retirant le cathéter ou le guide injectable dans sa portion proximale. L'infiltration locale a pour but d'activer directement le plasminogène contenu dans les mailles du caillot. A titre indicatif, 5.000 à 30.000 unités de SK ou 75.000 à 200.000 unités d'UK sont infiltrées. Pour une occlusion longue de plus de 10 cm, un cathéter F3 à orifices latéraux est utilisé et, pour une occlusion bipolaire, l'infusion est pratiquée simultanément aux deux niveaux, à travers un cathéter coaxial externe et un guide injectable

(Fig. 5). La dose thrombolytique horaire est répartie entre les deux systèmes d'infusion. Dès que le cathéter ou guide injectable est mis en place dans la portion proximale du thrombus, il est connecté à une pompe automatique réglable. Le patient est porté avec précaution dans son lit, en évitant tout déplacement de cathéter. Il est éventuellement nécessaire d'immobiliser de façon sommaire par des attelles un membre inférieur ou supérieur.

Protocoles d'infusion

La SK, l'UK et le r-t-PA sont utilisés en pratique courante. Les protocoles d'infusion locale décrits sont très variables, et reposent sur des constatations empiriques uniquement. Ils peuvent être séparés en protocoles lents et rapides. Les doses d'infusion horaire de SK varient de 5.000 à 30.000 unités et les doses d'UK de 25.000 à 100.000 unités.

Quelques protocoles sont rappelés à titre indicatif:

- le protocole de Bookstein utilise la SK, à raison de 40.000 unités délivrées en 20 minutes, puis 5.000 unités par heure jusqu'à la fin du traitement (20)

- le second protocole de Bookstein consiste en des injections pulsées répétées de 0.2 ml d'une solution contenant 150.000 unités d'UK à l'intérieur du thrombus pendant une durée de 10 à 20 minutes (21)

- le protocole de Hess utilise la SK en infusion rapide de 1.000 unités ou l'UK à 3.000 unités toutes les 2 à 3 minutes avec avancement progressif du cathéter d'infusion (22)

- le protocole de Mac Namara utilise l'UK infusée à raison de 4.000 unités par minute pendant 4 heures, puis à raison de 1.000 unités par minute jusqu'à la fin du traitement (23)

- le protocole de Terada utilise l'UK à raison de 10.000 unités par minute (24)

- le protocole de Graor utilise le r-t-PA à raison de 0.05 à 0.1 mg/kg/heure (25)

- le protocole de Jorgensen utilise 1 mg de r-t-PA délivré par un cathéter entre deux ballonets pendant 30 minutes, suivi d'une héparinothérapie pendant 24 heures (26).

L'expérience montre qu'une dose de 0.02 ou 0.03 mg/kg/heure de r-t-PA entraîne moins de complications hémorragiques pour une activité fibrinolytique quasi-identique. Le risque de saignement au niveau du point de ponction est élevé à partir d'une dose totale de 12 à 15 mg de r-t-PA en infusion continue.

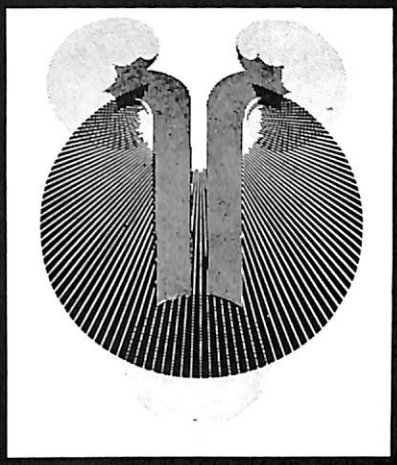
Contrôle du traitement

Les patients sont hospitalisés en unité de réanimation, car le fonctionnement continu du système d'infusion, l'immobilité du patient et le point de ponction artérielle doivent être contrôlés et toute complication doit être reconnue sans retard. Des protocoles de surveillance en dehors d'une unité de réanimation ont été décrits (27). Des bilans complets de la coagulation sont répétés toutes les 6 heures, ainsi que le dosage des CPK et LDH et de la créatinine. Les ponctions fémorales, jugulaires, sous-clavières et les injections intramusculaires sont évitées au cours de la thrombolyse. L'héparine est administrée de façon concomitante dans notre expérience, par la valve hémostatique ou en infusion systémique à raison de 300 unités horaires. Les contrôles artériographiques sont pratiqués en fonction de l'évolution clinique. Leur nombre varie avec le type de protocole d'infusion utilisé, ne dépassant pas 2 ou 3 dans notre expérience dans les protocoles lents.

Dès qu'une amélioration clinique de l'ischémie est objectivée, avec récupération d'un pouls, le contrôle angiographique est indiqué. Il doit être réalisé dans le service de radiologie et il ne faut pas se contenter de clichés pratiqués au lit du patient. Lors des artériographies de contrôle, le produit de contraste est toujours injecté loin du thrombus pour éviter le risque de projections emboliques distales. Malgré leur petit calibre, les guides injectables sont thrombogéniques, et il est fréquent d'observer la formation de caillots en serpentin autour du guide mais qui sont rarement occlusifs. Quand la thrombolyse a progressé, le cathéter ou le guide injectable est avancé dans le caillot résiduel. Pour des raisons de stérilité, le guide injectable est changé après chaque contrôle artériographique. Quand la perméabilité de l'axe vasculaire occlus a été restaurée ou quand un résultat clinique satisfaisant a été obtenu, la thrombolyse est arrêtée, malgré la persistance de caillots résiduels non obstructifs, adhérents à la paroi artérielle. Quand une sténose artérielle sous-jacente à la thrombose est reconnue, l'angioplastie est réalisée sans attendre la dissolution complète du thrombus et l'infusion locale est poursuivie. Les sténoses iliaques et fémorales communes sont dilatées par l' approche contralatérale ou axillaire ayant servi à la thrombolyse locale (Fig.2) . Les sténoses fémoro-poplitées ou surales sont mieux traitées par un abord fémoral homolatéral antégrade. L'abord poplité rétrogarde est évité au cours du traitement. Lorsqu'aucun progrès clinique ni angiographique n'est constaté après 6 heures d'infusion, le traitement est arrêté. Des aggravations ischémiques transitoires sont souvent observées au cours de l'infusion. Elles correspondent à des projections d'embols en périphérie, par dislocation du

Harnweginfekte

kompromisslos und spezifisch behandeln



Urospasmon®

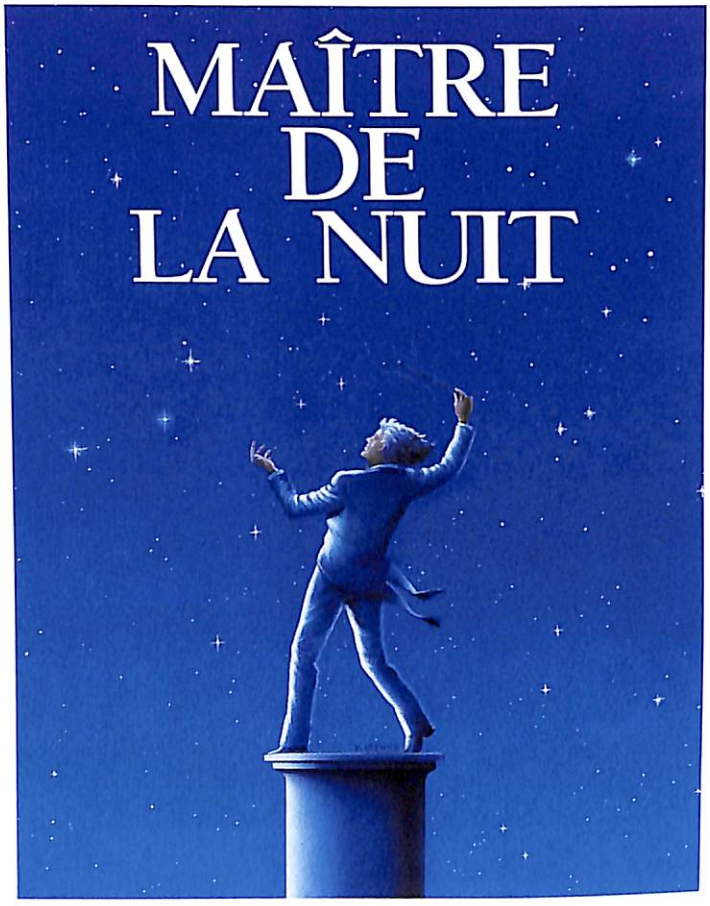
Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko – daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

---

Urospasmon Tabletten
Urospasmon sine Kapseln

Zusammensetzung: 1 Tablette Urospasmon enthält: Sulfadiazin 150 mg, Nitrofurantoin 50 mg, Phenazopyridinhydrochlorid 50 mg. 1 Kapsel Urospasmon sine enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg. Anwendungsgebiete: Akute und chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung, Harnblasenentzündung, Harnröhrenentzündung, Infektionen bei mechanischen oder funktionellen Harnabflußstörungen; zur Vorbeugung gegen Infektionen bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie; besonders zur Behandlung des Harnwegsinfekts mit krampfartigen Beschwerden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide und Nitrofurantoin, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, schwere Blutbildveränderungen wie Mangel an roten Blutkörperchen infolge Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel, Scheibenrose, Nervenentzündung. Letzte Woche der Schwangerschaft, Stillzeit sowie bei Früh- und Neugeborenen bis zum 3. Lebensmonat kontraindiziert. Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Kribbeln, Schmerzen und Mißempfindungen an den äußeren Gliedmaßen sowie an der Ohrspeicheldrüse, Atembeschwerden, Magen-Darm-Störungen, Gallestauungen und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen. Cave: Funktionsstörungen der Schilddrüse.
Darreichungsformen und Packungsgrößen: Urospasmon: Packungen mit 20 und 50 Tabletten; Urospasmon sine: Packungen mit 20 und 50 Kapseln. Anstaltspackungen
Stand: Dezember 1990
HEUMANN PHARMA GMBH & CO., 8500 Nürnberg 1, Postfach 2260.
Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

HEUMANN Arzneimittel
NÜRNBERG



Loramet® 2

Challenger

Wyeth

caillot, mais qui se résolvent rapidement sous l'effet de la poursuite du traitement. Des antalgiques sont administrés à la demande du patient et le mécanisme des douleurs soudaines est expliqué au patient.

Après la thrombolyse et le retrait des cathéters, une héparinothérapie efficace est maintenue pendant 1 à 2 semaines, relayée par les anticoagulants oraux ou l'aspirine au long cours (9). L'héparinothérapie est conseillée, car après un traitement de plusieurs jours, la consommation des réserves en Plasminogène a épuisé les possibilités de la fibrinolyse endogène et expose le patient à la formation de thrombus.

TECHNIQUE DE THROMBO-ASPIRATION PERCUTANÉE

L'abord percutané est obligatoirement homolatéral et antégrade pour l'aspiration de caillots fémoro-poplités ou distaux (10,17). Une valve hémostatique permettant l'introduction du cathéter d'aspiration est mise en place. Les cathéters d'aspiration présentent une lumière large, une paroi mince, et une extrémité non effilée. Le cathéter est avancé sur un guide dans le caillot en évitant tout traumatisme pariétal. Quand son extrémité est située dans le thrombus, des aspirations vigoureuses à forte pression négative sont pratiquées à la seringue et le cathéter est retiré en maintenant l'aspiration jusqu'au moment où le sang revient librement. La seringue et le cathéter sont vidés sur une compresse, ce qui permet de vérifier le matériel thrombotique aspiré. Devant une embolie aiguë et chez un patient jeune, des antispasmodiques sont donnés en cours de procédure. Il faut veiller à limiter le volume de sang aspiré. Les contrôles angiographiques intermédiaires sont faits en injectant peu de produit et à distance, pour éviter les embolies distales (Fig. 4).

RESULTATS

L'infusion systémique de SK ou d'UK dans le traitement des occlusions artérielles des membres inférieurs comporte un taux de succès clinique de l'ordre de 72% et un taux moyen de complications sévères de 14% (28, 30). Le taux de succès de la thrombolyse locale rapporté dans les premiers rapports variait de 65 à 90% (23, 31-36) avec un taux moyen de l'ordre de 75% retrouvé dans notre expérience prospective initale et retrouvée après revue de 150 procédures (37). On ne note pas de différence statistiquement significative entre les résultats obtenus avec l'UK et la SK (34, 38, 39), ni entre l'UK et le r-t-PA (40), ni entre les différents protocoles d'administration d'une drogue donnée (41). Le r-t-PA semblerait comporter un taux de succès plus élevé (86 à 93%) mais le taux de complications qui accompagne les effets de fibrinolyse systémique induite interdit son infusion prolongée au-delà de 15 à 20 mg (25,42). Il existe une différence non statistiquement significative en fonction de la nature de l'occlusion (thrombose ou embolie) dans notre expérience. D'autres études ont montré le succès variable en fonction de la nature de l'occlusion: 56% pour les occlusions athéro-scléreuses, 79% pour les complications post-angioplastie et 70% pour les embolies (43). Les occlusions aiguës datant de plusieurs heures ou jours, dont les complications post-angioplastie font partie, comportent les succès les plus élevés de 85 à 95% (44). Pour les ischémies subaiguës et chroniques, une claudication de stade II a un taux de succès supérieur au stade III: 74% versus 65% (45). La dissolution complète des caillots sur les contrôles angiographiques est obtenue dans 79%. Dans 32% des cas, une angioplastie doit être associée. Les prothèses vasculaires répondent plus rapidement que les artères natives à la thrombolyse locale, avec des résultats identiques (46, 47).

Concernant les ischémies du membre supérieur, une revue de la littérature montre que le nombre d'embolies artérielles traitées est de l'ordre de 40%. Le taux de succès global, toutes étiologies confondues, est de 82%. Ce taux supérieur à celui des membres inférieurs est expliqué par les excellents résultats de 92% obtenus dans les occlusions des artères de la main et des artères digitales (5). La fréquence des spasmes artériels associés nécessite l'injection de vasodilatateurs au cours des artériographies et du traitement thrombolytique. L'échec de la thrombolyse locale des membres inférieurs est observé dans environ 25% des cas. Les causes d'échec les plus déterminantes sont les suivantes:

- L'élément pronostic principal est la qualité du flux en amont et en aval de l'occlusion. L'insuffisance cardiaque, l'hypovolémie ou toute autre cause qui diminue le flux artériel dans le membre doit être traitée. Les sténoses en amont de l'occlusion doivent être levées par angioplastie transluminale percutanée en début de la thrombolyse locale. Les sténoses en aval doivent être traitées au fur et à mesure de leur diagnostic au cours de la thrombolyse, pour prévenir la récidive occlusive précoce.

- L'infusion inadéquate de l'agent thrombolytique en amont de l'occlusion, avec un flux préférentiel dans une collatérale vicariante et un dosage horaire insuffisant sont les causes d'échec technique de la procédure les plus fréquentes

– L'intolérance à l'héparine qui est administrée de façon concomitante à l'activateur du plasminogène est responsable d'une formation continue de thrombus riches en plaquettes, donc en PAI-1. Dès que l'intolérance à l'héparine est reconnue, la thrombolyse est continuée seule (16)

– La survenue d'une complication majeure nécessite l'arrêt du traitement avec, éventuellement, la possibilité de sa reprise ultérieure

– 15% de la population sont réfractaires à la thrombolyse exogène pour des raisons diverses, dont l'excès en PAI-1 (48)

COMPLICATIONS

Le nombre total des complications observées au cours des thrombolyses locales est plus élevé que généralement supposé. Le tableau I regroupe la fréquence des complications majeures observées au cours de 2.213 procédures rapportées dans 25 articles qui comprennent au moins 20 patients traités, chacun. La mortalité liée à la procédure est de 1 à 2%, mais la mortalité globale à 30 jours est de 16% dans notre prospective, retenant 45% d'embolies artérielles dans les indications (37).

TABLEAU I

Complications majeures (%) en rapport avec le traitement thrombolytique local (37)

	SK (%)		UK (%)	
- Hémorragie				
total	16.5	(9-35)	4.9	(3-14)
au point de ponction	10	(2-30)	4.3	(0-7)
autres	6.5	(2-20)	0.6	(0-4)
– Embolie				
total	4.5	(2-18)	2.8	(2-12)
distales	2.5	(1-8)	1.5	(1-7)
autres	2	(1 -9)	1.3	(1 -4)
– Thrombose péricathéter	2.5	(0.5-7)	2.2	(0-11)
– Traumatisme artériel	1.6	(0-7)	1.4	(0-5)
– Syndrome de revascularisation	3	(1-10)	12	(0-4)
– Extravasation à travers les prothèses vasculaires	< 1		< 1	

1) L'hémorragie est la complication la plus fréquente et la plus redoutable de la thrombolyse locale. Le saignement au niveau du point de ponction est prévenu par la mise en place d'une valve hémostastique, qui est retirée quelques heures après l'arrêt de l'infusion. Les sites d'hémorragie spontanée les plus fréquemment observés sont des hématomes musculaires, sous-cutanés, rétropéritonéaux, des saignements gastriques, urinaires, intracrâniens, gingivaux, péricardiques et l'épistaxis. La surveillance régulière des paramètres de la coagulation est essentielle, mais leur normalité n'exclut pas le risque hémorragique et leur perturbation peut survenir seulement après l'épisode hémorragique. Nous avons observé qu'un taux de fibrinogène inférieur à 2.5 g/l au début du traitement et sa chute rapide au cours des premières heures du traitement endessous de 1.2 g/l indique un risque hémorragique. La dose d'infusion horaire doit être diminuée. L'administration d'héparine au cours de la fibrinolyse locale potentialise également le risque hémorragique. Une dose horaire de 300 unités d'héparine représente un bon compromis entre la prévention efficace de la thrombose péri-cathéter et le risque hémorragique (37). Un état de fibrinolyse systémique est présent chez la majorité des patients après 12 à 24 heures, quel que soit l'activateur du plasminogène utilisé. Quand une complication hémorragique grave survient lors d'un état fibrinolytique généralisé, les mesures suivantes sont mises en oeuvre (49):

– arrêt de l'infusion

– la perfusion d'inhibiteurs des protéases plasmatiques bloque la fibrinolyse: 500.000 unités d'aprotinine sont injectées pendant 10 minutes, puis 200.000 unités sont perfusées pendant 4 heures;

– la genèse de la plasmine est aussi inhibée par la perfusion de molécules qui présentent des radicaux de lysine qui entrent en compétition avec le plasminogène en se fixant à la fibrine ou au fibrinogène: en pratique 10 mg/kg d'acide tranexamique sont injectés et répétés après 6 heures;

– la perfusion de concentrés de fibrinogène ou de plasma frais amène les facteurs de la coagulation. L'aprotinine et l'acide tranexamique doivent être administrés avec le plasma frais pour neutraliser l'apport de plasminogène contenu dans le plasma frais.

2) Les projections emboliques distales: elles sont fréquentes au cours de la fibrinolyse locale et responsables d'aggravations transitoires pendant quelques heures de l'ischémie après une amélioration initiale. La fragmentation au guide du caillot et les angioplasties effectuées en présence de caillots résiduels favorisent les migrations emboliques. Les contrôles angiographiques systématiques au cours du traitement montrent souvent des amputations artériolaires sur des branches distales non symptomatiques. Ces embolies sont observées en présence d'un anévrysme de l'aorte abdominale ou de l'artère poplitée et peuvent représenter une contre-indication au traitement. Le traitement consiste en l'intensification de la dose fibrinolytique, et en l'avancement du système d'infusion au niveau de l'embolie distale. Des guides injectables peuvent être amenés jusque dans les branches surales pendant quelques heures à condition de ne pas être occlusifs. Pour les membres supérieurs, le système d'infusion n'est pas avancé au-delà de l'artère humérale à cause des spasmes artériels fréquents. Les trombus ventriculaires cardiaques ne se disloquent que peu sous l'effet de la thrombolyse et ne représentent qu'un risque emboligène relatif.

3) La thrombose péricathéter: le risque de formation de thrombus autour du cathéter d'infusion est diminué par une ponction hétérolatérale, dans un segment artériel dont le flux est normal. Les charrières réduites des valves hémostatiques (F4-F5) et des cathéters ne gènent pas le flux d'une artère normale. Les guides injectables sont thrombogènes et il est fréquent d'observer des caillots en serpentins sur les artériographies de contrôle. L'héparine infusée à travers la valve hémostatique et la distribution bipolaire de l'agent thrombolytique à travers des cathéters ou guides co-axiaux préviennent également la thrombose péricathéter.

4) Les traumatismes artériels à type de perforation ou de dissection sont peu fréquents quand des protocoles d'infusion lents sont employés. En revanche, les protocoles rapides avec avancement progressif sur table du cathéter d'infusion à l'intérieur du thrombus produisent plus facilement des traumatismes artériels ou des projections emboliques.

5) Complications inhabituelles: elles comprennent les syndromes de revascularisation avec ou sans myoglobulinurie, les réactions immédiates non anaphylactiques, les hypotensions, les réactions anaphylactiques immédiates de type Coombs I (avec SK et APSAC), l'iléus intestinal, les fistules artério-cutanées ou aorto-duodénales, les extravasations de prothèses, l'infarctus mésentérique, les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, les faux-anévrysmes et thromboses au niveau du point de ponction. Des réactions d'angéite s'apparentant à la maladie sérique peuvent se produire 6 à 21 jours après le début du traitement et induire une glomérulonéphrite tardive.

RÉFÉRENCES

[1] Saldinger E., Bookstein J.J.: Mechanisms of fibrinolysis: native and exogenous systems. Seminars Intervent. Radiol. 2, 321-330, 1985

[2] Pernes J. M., Brenoit P., Raynaud A. et al.: Résultats de la thrombolyse artérielle in situ par association urokinase-lysyl-plasminogène dans les oblitérations artérielles aigues des membres inférieurs. J. Radiol. 66, 385-389, 1985

[3] Van Breda A., Graor R.A., Katzen B.T. et al.: Relative cost-effectiveness of urokinase versus streptokinase in the treatment of peripheral vascular disease. JVIR 2, 77 80, 1991

[4] Dotter C.T., Rosch J., Seaman A.J.: Selective clot lysis with low-dose streptokinase. Radiology 111, 31-37, 1974

[5] Coulon M., Goffette P., Dondelinger R.F.: Local thrombolytic infusion in arterial occlusion of the upper limb. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1993 (in press)

[6] Tisnado J. Cho S-R, Beachley M.C., VINES F.S.: Low-dose fibrinolytic therapy in hand ischemia. Seminars Intervent. Radiol. 2, 367-380, 1985

[7] Lang E.V., Bookstein J.J.: Accelerated thrombolysis and angioplasty for hand ischemia in Buerger's disease. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 12, 95-97, 1989

[8] Widlus D.M., Venbrux A.C., Benenati J.F., Mitchell S.E. et al.: Fibrinolytic therapy for upper extremity arterial occlusions. Radiology 175, 393-399, 1990

[9] European Consensus Document on Critical Limb Ischemia. (Ed.) J. Dormandy, Springer, Berlin, 1989

[10] Starck E., Mc Dermott J., Crummy A. et al: Percutaneous aspiration thromboembolectomy. Radiology, 156, 61-66, 1985

[11] Hawkins I.F., Hems R., Spencer C. et al.: Mechanical spiral embolectomy catheter. Seminars Intervent. Radiol. 2,414-418, 1985

[12] Auster M., Kadir S., Mitchell S.E. et al.: Iliac artery occlusion: management with intrathrombus streptokinase infusion and angioplasty. Radiology, 150, 315-318, 1984

[13] Ring E.J., Freiman D.B., McLean G.K. et al.: Percutaneous recanalization of common iliac artery occlusions: an unacceptable complication rate? AJR 142, 23, 1984

[14] Rabe F.E., Becker G.J., Richmond B.D. et al.: Contrast extravasation through Dacron grafts: a sequela of low dose streptokinase therapy. AJR 138, 917-920, 1982

[15] Bean W..J., Rodan B.A., Thebaut A.L.: Leriche syndrome: treatment with streptokinase and angioplasty. AJR 144, 1285-1289, 1985

[16] Goffette P., Kurdziel J.C., Dondelinger R.F.: Local urokinase infusion for total occlusion of the lower abdominal aorta. Eur. J. Radiol. 9, 121-124, 1989

[17] Starck E., Mc Dermott J.C., Crummy B.: Percutaneous transluminal thrombus aspiration. In: Interventional Radiology (Eds) R.F. Dondelinger, P. Rossi et al., Thieme, Stuttgart 1990, 625-632

[18] Thrombolytic therapy in thrombosis : a National Institute of Health consensus development conference. Ann. Intern. Med. 93, 141-144, 1980

[19] Smith D.C., Mc Cormick M.J., Jensen D.A. et al.: Guide wire traversal test: retrospective study of results with fibrinolytic therapy. JVIR 2, 339-342, 1991

[20] Bookstein J.J., Saldinger R.: Accelerated thrombolysis: in vitro evaluation of agents and methods of administration. Intervent. Radiol. 20, 731-735, 1985.

[21] Bookstein J.J., Fellmeth B., Roberts A. et al.: Pulsed-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. AJR 152, 1097-1100, 1989

[22] Hess J., Ingrisch H., Mietaschk A. et al.: Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. N. Engl. J. Med. 307, 1627-1630, 1989

[23] Mc Namara T.O., Fischer J.R.: Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. AJR 144, 769-775, 1985

[24] Terada M., Satoh M., Mitsuzane K. et al.: Short term intrathrombotic injection of ultrahigh-dose urokinase for treatment of iliac and femoropopliteal artery occlusions. Radiat. Med. 8, 79-87, 1990

[25] Graor R.A., Risius B., Lucas F.V. et al.: Thrombolysis with recombinant human tissue type plasminogen activator in patients with peripheral artery and bypass graft thrombosis. Circulation 74, 1-15, 1986

[26] Jorgensen B., Tonnesen K.H., Nielsen J.D. et al.: Segmentally enclosed thrombolysis in percutaneous transluminal angioplasty for femoropopliteal occlusions: a report from a pilot study. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 14, 293-298, 1991

[27] Routh W.D., Tatum C.M., Barton R.E. et al.: Urokinase infusion: feasibility of monitoring for complications in a non - intensive care setting. JVIR 2, 69-72, 1991

[28] Husson J.M., Fiessinger J.N., Aiach M. et al.: Streptokinase after late failure of reconstructive surgery for peripheral arteriosclerosis. J. Cardiovasc. Surg. 22, 145-149, 1981

[29] Long D.M.: Thrombolytic therapy in severe arterial insufficiency with absent distal pulses. Vasc. Surg. 16, 219-223,1982

[30] Persson A.V., Robichaux W.T., Jaxheimer E.C. et al.: Burst therapy: a method of administering fibrinolytic agents. Am. J. Surg. 147, 531-534, 1984

[31] Katzen B.T., Van Breda A.: Low-dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. AJR 136, 1171-1178, 1981

[32] Totty W.G., Gilula L.A., Mc Clennan B.L. et al.: Low-dose intravascular fibrinolytic therapy. Radiology 143, 59-69, 1982

[33] Becker G.J., Rabe F.E., Richmond B.D. et al.: Low-dose fibrinolytic therapy. Results and new concepts. Radiology 148, 663-670, 1983

[34] Mori K., Bookstein J.J., Heeney D.J. et al.: Selective streptokinase infusion. Clinical and laboratory correlates. Radiology 148, 667-682, 1983

[35] Katzen B.T., Edwards K.C., Albert A.S. et al.: Low-dose direct fibrinolysis in peripheral vascular disease. J. Vasc. Surg. 1, 718-722, 1984

[36] Graor R.A., Risius B., Denny K.M. et al.: Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas. J. Vasc. Surg. 2, 406-410, 1981

[37] Goffette P., Kurdziel J.C., Dondelinger R.F.: Percutaneous local arterial thrombolytic infu-

sion. Therapeutic effects and complications. Acta Radiol. 32, 1-7, 1991

[38] Van Breda A., Katzen B.T., Deutsch A.S.: Urokinase versus Streptokinase in local thrombolysis. Radiology 165, 109-113, 1987

[39] Traughber P.D., Cook P.S., Micklos T.J. et al.: Intra-arterial fibrinolytic therapy for popliteal and tibial artery obstruction. Comparison of streptokinase and urokinase. AJR 149, 453-458, 1987

[40] Meyerovitz M.F., Goldhaber S.Z., Reagan K. et al.: Recombinant tissue type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: a randomized trial. Radiology 175, 75-79, 1990

[41] Cragg A.H., Smith T.P., Corson J.D. et al.: Two urokinase dose regimens in native arterial and graft occlusions: initial results of a prospective, randomized clinical trial. Radiology 178, 681-686, 1991

[42] Verstraete M. Hess H., Mahler F. et al.: Femoro-popliteal artery thrombolysis with intra-arterial infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. Report of a pilot trial. Eur. J. Vasc. Surg. 2, 155-159, 1988

[43] Graor R.A., Risius B., Young J.R. et al.: Low-dose streptokinase for selective thrombolysis: systemic effects and complications. Radiology 152, 35-39, 1984

[44] Van Breda A., Katzen B.T.: Radiologic aspects of intra-arterial thrombolytic therapy. In: Thrombolytic Therapy (Ed) A.J. Comerota, Grune and Stratton, Orlando, 1988, 113

[45] Roth F.J., Heimig Th., Berliner P. et al.: Perkutane Rekanalisation peripherer Gefässe. In: Interventionelle Radiologie (Eds) R.W. Günther, M. Thelen, Thieme, Stuttgart 1988, 41

[46] Van Breda A., Robison J.C., Feldman L. et al.: Local thrombolysis in the treament of arterial graft occlusion. J. Vasc. Surg. 1, 103-112, 1984

[47] Hargrove W.C., Berkowitz H.D., Freiman D.B. et al.: Recanalization of totally occluded femoropopliteal vein grafts with low-dose streptokinase infusion. Surgery, 92, 890-985, 1982

[48] Verstraete M., Vaughan D.E.: Latest update in thrombolysis. In: Thrombolysis in Cardiovascular Disease (Eds) D. Julian, W. Kübler et al., M. Dekker, Basel, 1989, 41 0

[49] De Bono D.: Problems in Thrombolysis. In: Thrombolysis in Cardiovascular Disease. (Eds) D. Julian, W. Kübler et al. M. Dekker, Basel, 1989, 287-288

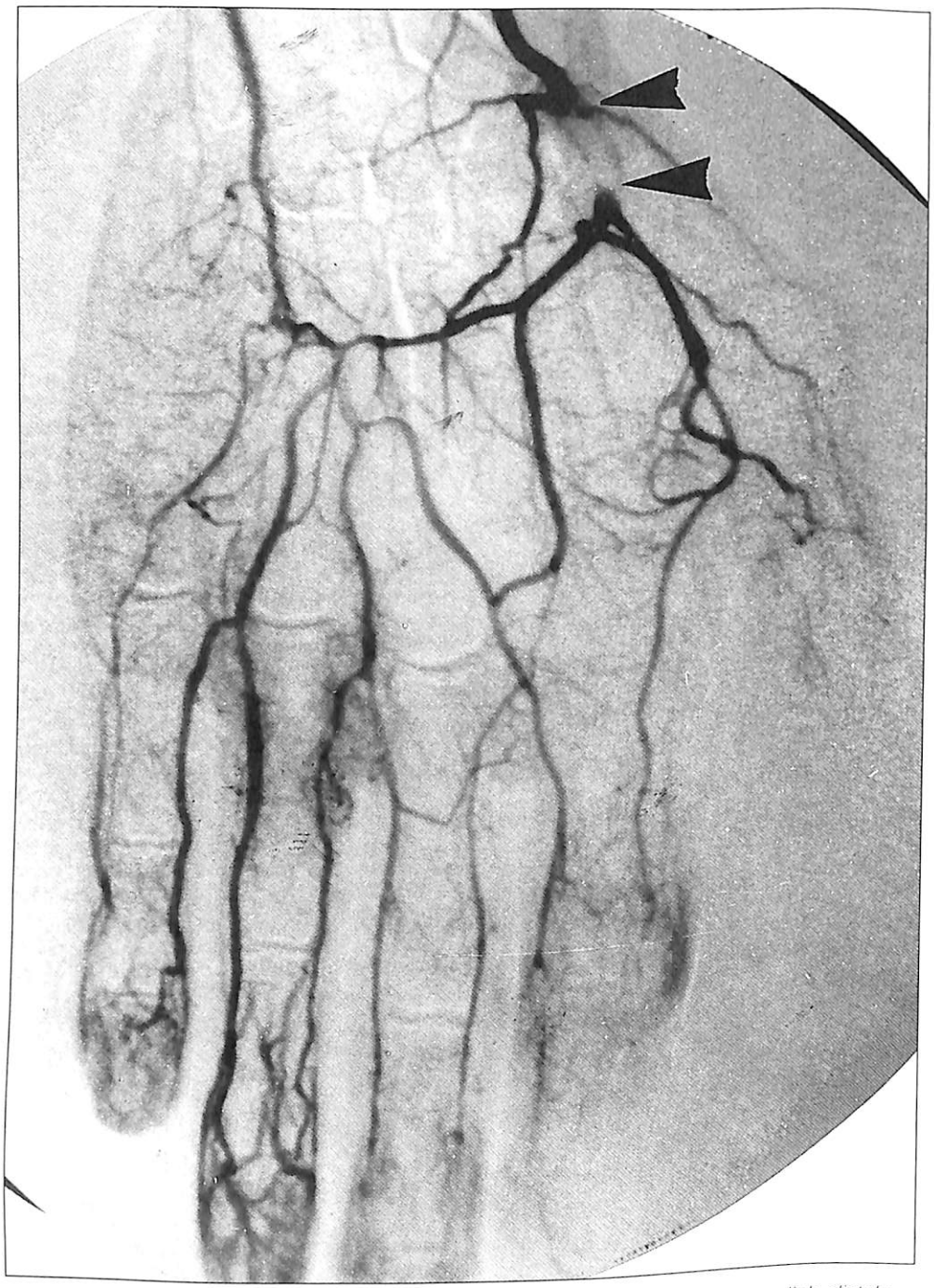


Fig. 1 A : Homme de 30 ans présentant une embolie artérielle au niveau de l'artère radiale distale gauche ➡ qui entraîne une ischémie sévère des 3 premiers doigts depuis une semaine. Infusion locale de 75.000 unités d'UK par heure associées à des vasodilatateurs systémiques.

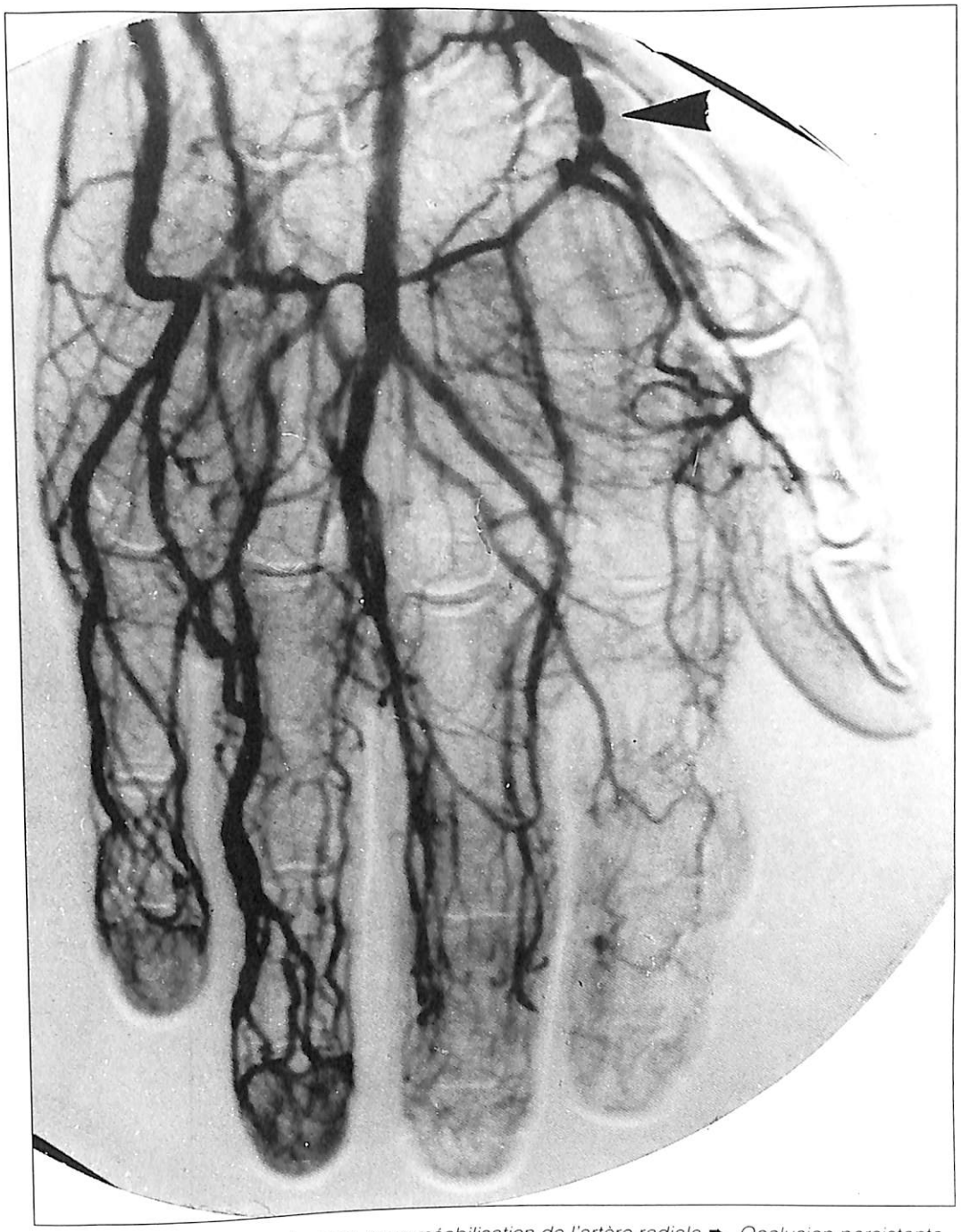


Fig. 1 B : Après arrêt du traitement, reperméabilisation de l'artère radiale ➡. Occlusion persistante des artères digitales des 2 premiers rayons. Bon résultat clinique.

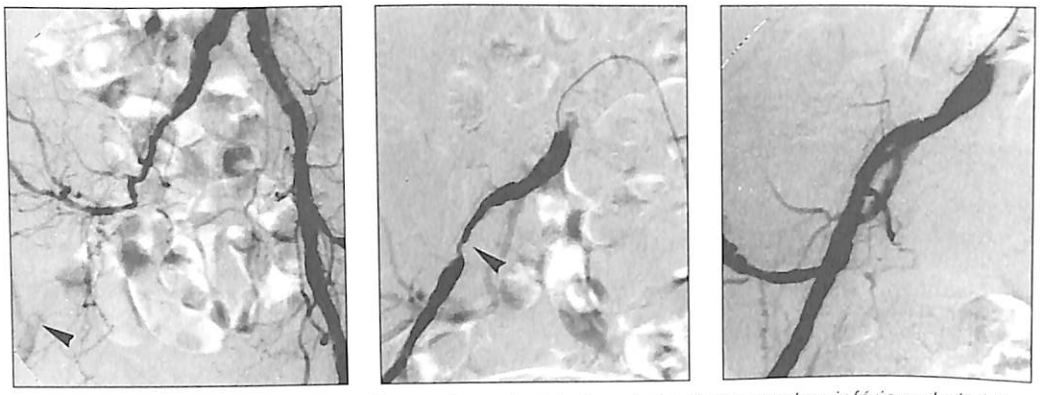


Fig. 2 A: Homme âgé de 73 ans, présentant une ischémie subaiguë du membre inférieur droit. L'artériographie est réalisée par ponction fémorale gauche, montrant une occlusion de l'artère iliaque externe droite et la reprise circulatoire au niveau fémoral ➨.
Fig. 2 B: Le contrôle artériographique pratiqué après 16 heures d'infusion locale d'UK (75.000 unités par heure) montre la perméabilité iliaque et démasque une sténose excentrée ➨.
Fig. 2 C: Bon résultat après angioplastie.

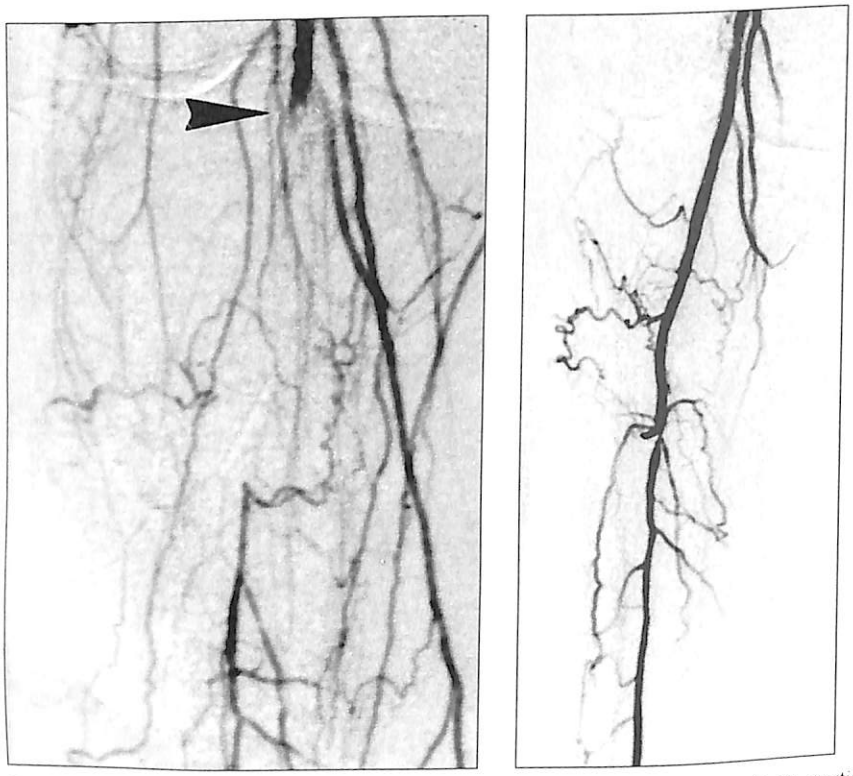


Fig. 2 D: Persistance d'une occlusion de l'artère poplitée droite au niveau de sa portion moyenne ➨. La thrombolyse locale est continuée par un abord fémoral antégrade à la même dose d'UK.
Fig. 2 E: Récupération complète de l'axe poplité et de la seule artère péronière après 32 heures de traitement.

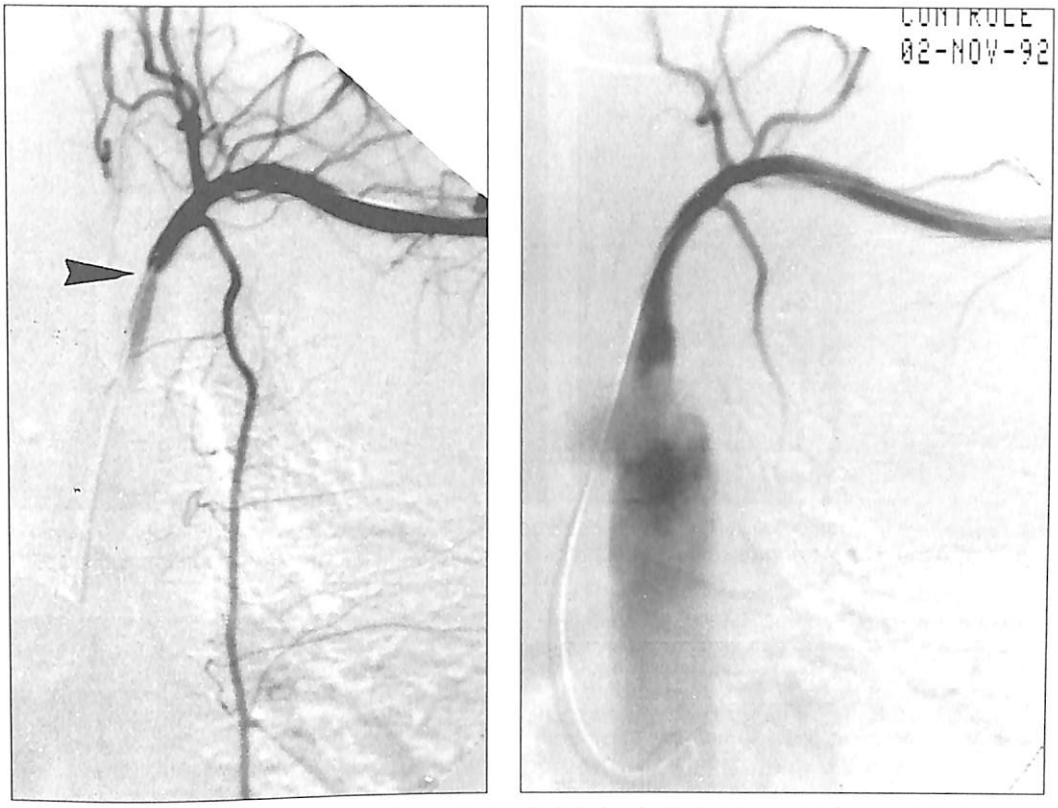


Fig. 3 A: Patiente âgée de 47 ans présentant une ischémie aiguë du membre inférieur gauche. Elle est porteuse d'un bypass aorto-fémoral droit et fémoro-fémoral droit-gauche. L'abord axillaire gauche rencontre une sténose serrée de l'artère sous-clavière gauche ➨.
Fig. 3 B: Aspect après angioplastie permettant le cathétérisme du bypass aortofémoral droit.

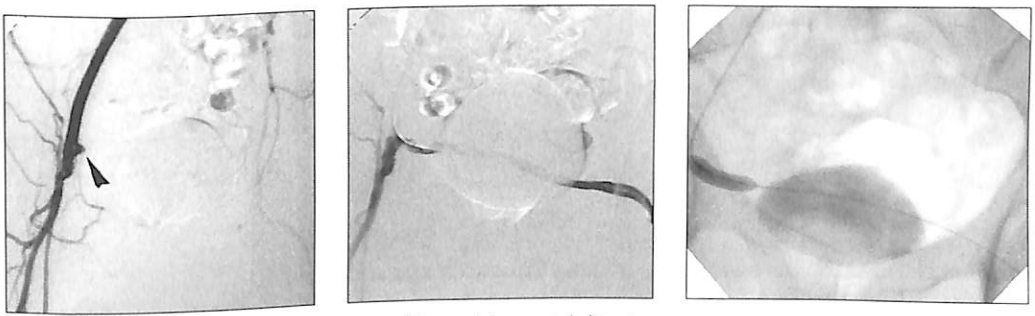


Fig. 3 C: Occlusion du bypass femoro-fémoral à son origine ➨
Fig. 3 D: Reperméabilisation après thrombolyse locale par infusion de 75.000 unités d'UK par heure, pendant 16 heures.
Fig. 3 E: Angioplastie d'une sténose proximale du bypass fémoro-femoral.

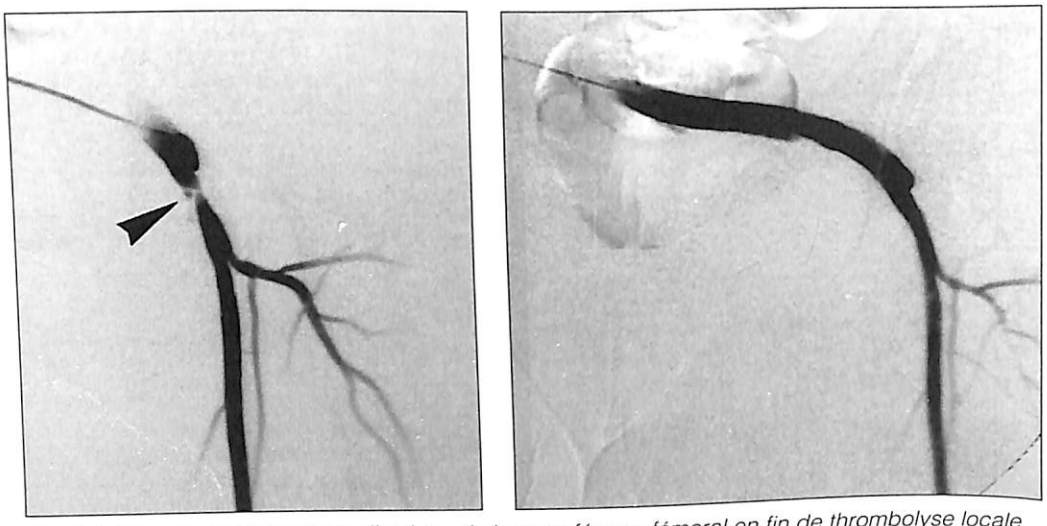


Fig. 3 F: Sténose anastomotique distale ➨ du bypass fémoro-fémoral en fin de thrombolyse locale.
Fig. 3 G: Aspect après angioplastie effectuée par un abord fémoral droit. Bon résultat clinique.

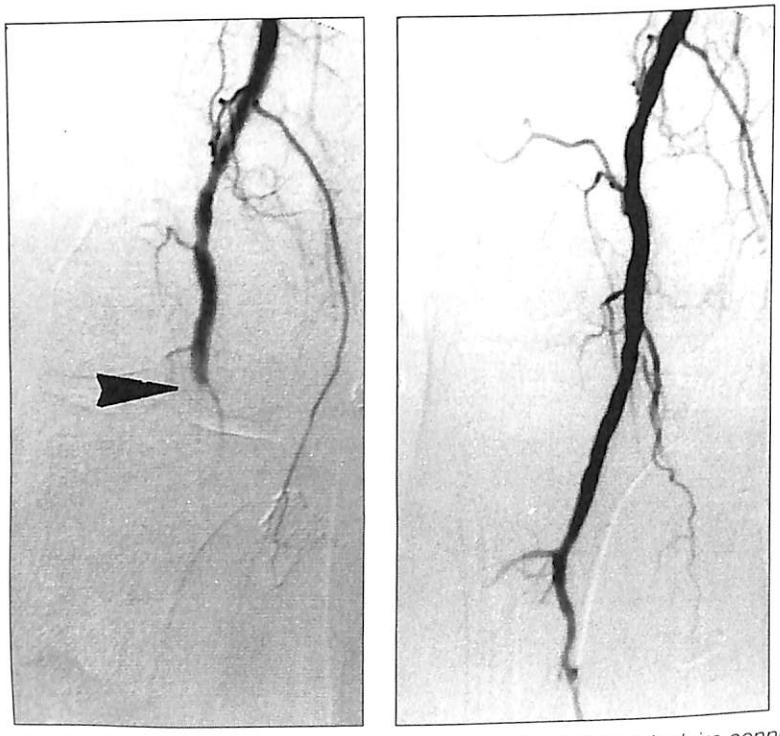
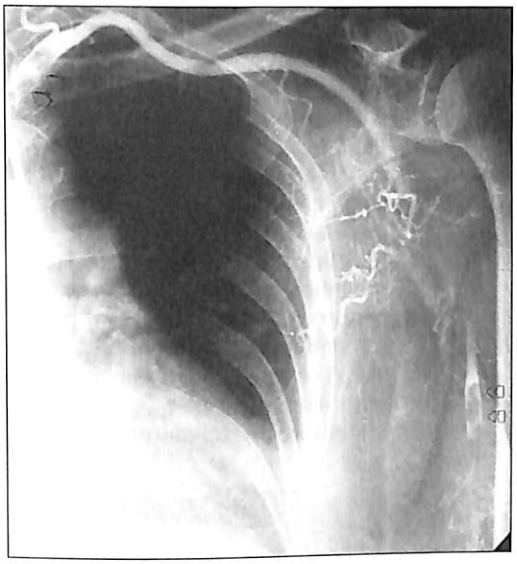
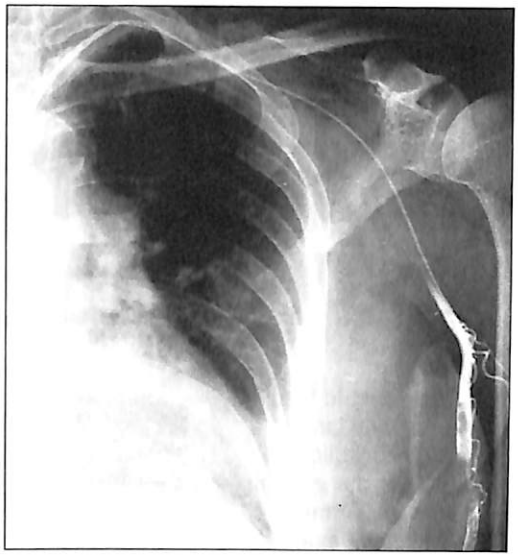


Fig. 4 A: Homme âgé de 86 ans, qui présente une fibrillation auriculaire connue et une ischémie sévère du membre inférieur droit, depuis 48 heures. Occlusion complète de l'artère poplitée droite dans son segment moyen ➨.
Fig. 4 B: Bon résultat après thrombo-aspiration percutanée pratiquée par un abord fémoral homolatéral.





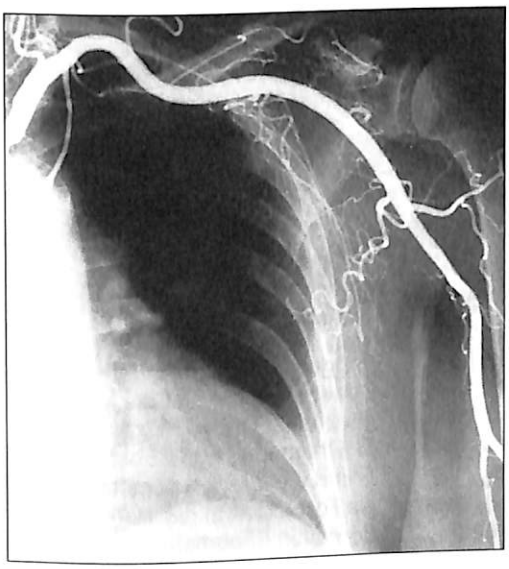


Fig. 5 A : Patiente âgée de 76 ans, présentant une ischémie subaiguë du membre supérieur gauche, depuis 52 heures.
L'artériographie sous-clavière gauche ➨ montre des caillots non occlusifs de la portion proximale de l'artère sous-clavière, et une occlusion de l'artère humérale.

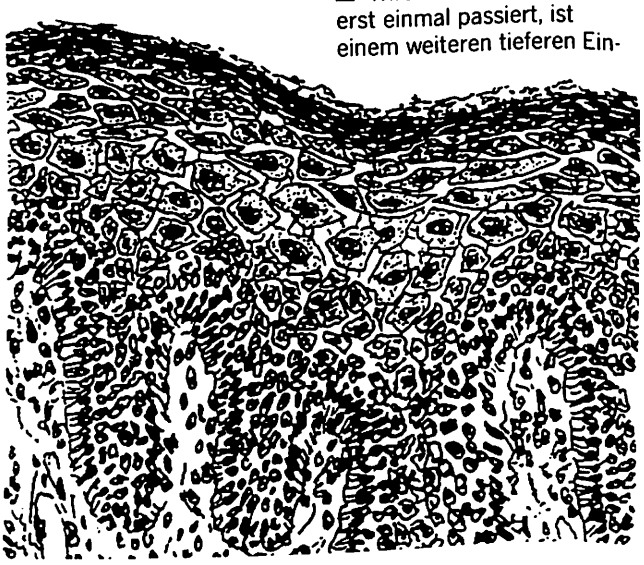
Fig. 5 B : Un cathéter co-axial externe F7 comportant des trous latéraux est placé dans le caillot de l'artère sous-clavière gauche, et un guide injectable dans le thrombus de l'artère humérale. 5000 unités de SK sont perfusées par heure, 3000 unités dans le cathéter, 2000 unités dans le guide injectable.

Fig. 5 C : Reperméabilisation des artères du membre supérieur après infusion d'une dose totale de 95.000 unités de SK pendant 17 heures.

Die Haut – Transportorgan der Therapie

■ Die transdermale Medikation kann auf eine lange Geschichte zurückblicken. Schon dem aus der griechischen Antike bekannten Diachylon-Pflaster, einer Mischung von Olivenöl, Bleioxid und Wasser, wurde bei Anwendung auf der Haut ein sedativer Effekt zugeschrieben.

■ Die Hauptbarriere für alle Arzneistoffe stellt immer das Stratum corneum dar, das aus abgestorbenen, keratinisierten und dehydratisierten Epidermiszellen besteht. Zahlreiche Untersuchungen konnten jedoch nachweisen, daß durch die Hydratisierung der Hornschicht, so z.B. durch die Transpiration oder aber durch die Eigenschaften der Applikationsgrundlage, diese Barriere aufgeweicht und durchlässig werden kann. Dem



Vehikel einer Substanz kommt also ein entscheidender Einfluß auf die sich entwickelnde Bioverfügbarkeit zu.

■ Die neue Rheumon Lotio erfüllt darum alle Voraussetzungen für eine optimale topische Medikation: Die wasserreiche Lotiongrundlage substituiert den Flüssigkeitsverlust der dehydratisierten Zellen der Hornschicht. So ist die Voraussetzung für das lipophile Etofenamat gegeben, bei Kontakt mit der Hornschicht, rasch in diese zu diffundieren.

■ Wird so die Hornschicht erst einmal passiert, ist einem weiteren tieferen Eindringen in das entzündete Gewebe weitgehend der Weg geebnet.

■ Rheumon Lotio ist aufgrund dieser Eigenschaften ein Fortschritt in der transdermalen Rheumatherapie.

Rheumon® Lotio

Rheumon Lotio · Zusammensetzung: 1 g Rheumon Lotio enthält 100 mg Etofenamat. Anwendungsgebiete: Weichteilrheumatismus, Muskelrheumatismus, Periarthropathia humeroscapularis, Lumbago, Ischialgie, Tendovaginitis, Bursitis, stumpfe Traumen und Sportverletzungen, Weichteilaffektionen bei Arthrosen und Spondylosen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Etofenamat, Flufenaminsäure und andere NSAR. Schwangerschaft, Stillende, Säuglinge und Kleinkinder. Nebenwirkungen: Selten Hautrötung, sehr selten Hautreizungen, die sich nach Absetzen rasch zurückbilden. Handelsform: 100 ml Flasche Emulsion
Anwendung: äußerlich. Apothekenpflichtig

Für Luxembourg: Integral S.A., 95-99, rue de Strasbourg, Téléphone 48.56.56

TROPON ARZNEIMITTEL KÖLN

Imagerie par résonance magnétique nucléaire de la rate Revue de la littérature

Docteur D. JANSSENS
C. H. L. de Luxembourg
Professeur A. DARDENNE
Université Catholique de Louvain
Dr G. DOOMS
C. H. L. de Luxembourg
Dr G. HERMES
C. H. L. de Luxembourg
Dr J. C. KURDZIEL
C. H. L. de Luxembourg
Dr V. LENS
C. H. L. de Luxembourg

Plan

I. – ANATOMIE DE LA RATE NORMALE EN IRM

II – LA RATE PATHOLOGIQUE

A – Intérêt de l'imagerie médicale

B – Anatomopathologie

C – Corrélations anatomo-IRM

1. les produits de contraste

2. aspects IRM

D – Sémiologie IRM des différentes pathologies

III – PLACE ACTUELLE DE L'IRM PAR RAPPORT AUX AUTRES MOYENS D'IMAGERIE MÉDICALE

IV – CONCLUSIONS

I – ANATOMIE DE LA RATE NORMALE EN IRM

La rate est un organe intra-péritonéal localisé au niveau de l'hypochondre gauche. Son rôle immunologique est important. Elle est très bien visualisée en IRM[1]. Cet organe «plein» à l'état normal apparaît homogène en séquences T1 et T2. Cependant, c'est en séquence T1 que celui-ci est le mieux visualisé car il est entouré par la graisse appartenant au

Bull Soc Sci Med
p 41 N 2/1993

– rétropéritoine;

– mésocolon transverse;

– mésentère.

En IRM, l'intensité du parenchyme splénique est comparée à celle des «organes pleins» voisins, en particulier au signal du parenchyme hépatique.

Le T1 splénique normal est toujours plus long que celui du foie normal en raison du fait que la rate[4] contient 76% d'eau tandis que le foie n'en contient que 71%. En pratique, 4 à 5% de différence de concentration d'eau sont suffisants pour produire une différence d'intensité de signal entre le foie et la rate par l'allongement des temps de relaxation T1 et T2.

Des études expérimentales sur animaux[4] ont montré que les T1 et T2 plus courts du foie résultent aussi de la plus grande fraction d'eau liée aux macromolécules. En T2, le parenchyme splénique se différencie très peu de la graisse environnante et des organes rétro-péritonéaux (signal ± similaire au cortex rénal et approchant celui de la graisse). Par contre, le signal splénique est nettement plus intense en T2 que celui des muscles.

Les vaisseaux spléniques sont bien identifiés au niveau du hile splénique et ceci sous forme de structures tubulaires vides de signal. Mais contrairement au foie, les vaisseaux «intra-spléniques» ne sont pas mis en évidence de façon spontanée[4]. Comme pour le rein, on observe au niveau du contour latéral un «artéfact de déplacement chimique» dans le sens du gradient fréquence.

C'est avec l'appareillage IRM à «haut champ» que l'on obtient les meilleures images (résolution spatiale et contraste[5]).

D'un point de vue pratique retenons que:

a) – l'analyse de la rate est excellente en T1 et en «T1 intermédiaire» (TR entre 700 et 1 000 ms).

b) – en «Echo de spin», on observe des artéfacts[3] liés à la respiration et aux mouvements involontaires du patient.

Certains auteurs[13] soulignent l'intérêt probable des nouvelles séquences rapides «flash». Ici la rate normale apparaît plus intense que le foie pour un angle de bascule de 30° (TR=0,15 sce et TE=20 ms), moins intense que le foie pour un angle de bascule de 60°. Le foie et la rate deviennent «iso-intenses» dès que l'angle de bascule descend sous les 30° et deviennent iso-intenses par rapport à la graisse pour un angle de ± 20°.

Enfin, la capsule splénique n'est généralement pas discernable.

II – LA RATE PATHOLOGIQUE

L'IRM est performante pour le diagnostic des hématomes récents; par contre pour les autres pathologies (hématome ancien, lymphome, leucémie, etc. . . .) les signaux sont peu différents.

A – Intérêt de l'imagerie splénique:

Les lésions spléniques macroscopiques décelables par l'imagerie médicale sont relativement peu fréquentes[13]. Les ultrasons, la tomodensitométrie, ainsi que la scintigraphie sont peu sensibles dans la détection des lésions spléniques qui se présentent le plus souvent sous la forme d'anomalies de petite taille ou encore sous forme d'infiltration microscopique diffuse de l'organe.

Toutefois un essai d'identification des lésions spléniques est fondamental. En effet, pour ne prendre que l'exemple du lymphome Hodgkinien, l'atteinte splénique détermine la stratégie du traitement. Même dans la métastase hépatique du cancer colique, l'expérience clinique a démontré que la résection de la métastase ne peut être curative que si l'on est certain qu'il n'existe pas d'autre localisation abdominale, en particulier splénique.

Une mise au point d'extension d'un néoplasme doit absolument inclure une exploration de la rate.

B – Anatomo-pathologie:

La rate anormale se présente soit sous la forme de splénomégalie régulière, soit sous la forme d'une ou de plusieurs masses intraspléniques. Plus rarement, la rate pathologique n'a pas de traduction particulière en imagerie médicale.

Les «masses spléniques» peuvent être divisées en lésions solides et kystiques[2-4].

masses solides	masses kystiques
– métastases (1)	– kyste
– lymphomes (1) (3)	vrai kyste
– hémangiome (1)	faux kyste
– hamartome (1) (4)	echinococcose
– angiosarcome (1)	– lymphangiome
– infarctus (1)	– abcès (2)
	– pseudokyste pancréatique
	– hématome (2)

Variantes:

(1) sous forme «kystique» en cas de nécrose

(2) sous forme solide en cas de débris tissulaires importants

(3) sous forme diffuse (infiltration)

(4) calcifications

La plupart de ces lésions apparaissent comme des «lésions focales» au sein du pa-

renchyme splénique. Notons que l'histoplasmose ainsi que les anciens abcès tuberculeux peuvent également présenter des calcifications.

C – Corrélations anatomo-IRM:

1) – Les produits de contraste

a) Généralités[11, 22]

On a constaté que les signaux T1, T2 et de densité de proton des lésions spléniques (métastases, lymphomes, etc. . .) sont pratiquement similaires à celles du parenchyme splénique. Spontanément, il existe une très faible différence de contraste entre les lésions et le parenchyme splénique normal (alors que nous savons que, d'une façon générale, une des supériorités de l'IRM est de pouvoir démontrer des différences tissulaires indiscernables par les autres techniques d'imagerie.

En pratique, l'expérience montre que les intensités des signaux des lésions spléniques ne différaient que de 9% en T1 et de 11% en T2 par rapport au parenchyme splénique normal.

De cette constatation de la faible différence de contraste spontané entre la pathologie et le normal est née la recherche d'agents de contraste.

B. LE GADOLINIUM

La rate capte le gadolinium de la même façon que le contraste iodé. Le rehaussement splénique normal se caractérise par un aspect hétérogène du parenchyme splénique durant les 60 premières secondes. Ceci résulte probablement des différentes vitesses de flux au sein de la pulpe rouge. Ultérieurement, ce rehaussement devient homogène. Cependant, l'utilité du gadolinium est assez réduite et ceci pour deux raisons qui sont étroitement liées:

– le temps d'acquisition des images assez lent en imagerie spin-écho habituelle;

– l'équilibre relativement rapide de la concentration de gadolinium entre les compartiments extra- et intracellulaires.

D'autre part, et paradoxalement, le gadolinium peut avoir un effet néfaste en diminuant le contraste naturel entre la lésion et le parenchyme splénique normal.

Des études expérimentales sont en cours afin de tenter de solutionner cet écueil:

– soit en essayant de «confiner» le gadolinium dans l'espace intra-vasculaire en introduisant celui-ci dans des vésicules lipidiques;

– soit en tentant d'utiliser des séquences d'imagerie rapide (RASE T1) avec injection en «bolus» du produit de contraste (étude de la dynamique du rehaussement de la lésion)[13]. Théoriquement, cette exploration dynamique permettrait d'améliorer la détection des lésions spléniques car elle décèlerait une différence de prise de contraste «dans le temps» entre les lésions spléniques et le tissu splénique normal.

Ainsi en séquence «RASE T1», le parenchyme splénique normal prend le contraste de façon homogène environ «une minute» après le début de l'injection: au-delà d'une minute, toute «zone hypointense» de la rate doit être considérée comme suspecte.

C. L'OXYDE DE FER SUPERPARAMAGNÉTIQUE (OFS)[11, 14]

L'OFS est capté par le système réticulo-endothélial (phagocyté par les cellules de Kupfer). Par contre, l'OFS n'est pas absorbé par les lésions néoplasiques, vu que celles-ci sont dépourvues de cellules de Kupfer. On obtient donc une majoration de la différence de contraste entre la lésion qui apparaît en «hypersignal» par rapport au parenchyme normal qui apparaît en «hyposignal» en T2. Cette différence de contraste serait maximale après 60 minutes[28]. Ceci permet la détection de petites lésions (4-6 mm) chez l'animal.

En outre, ce type de «produit de contraste» s'avère utile en cas de pathologie «diffuse» comme l'infiltration lymphomateuse par exemple. En effet, l'OFS n'étant pas capté permet à la rate de garder un hypersignal. Ceci s'expliquerait par le fait qu'il existerait un «effet de blocage» de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial par l'infiltration cancéreuse[27]. Par contre, en cas de splénomégalie «bénigne», l'OFS produit une chute diffuse du signal splénique vu l'intégrité du système réticuloendothélial. L'hyperplasie érythroïde (?) n'est donc pas dissociable du parenchyme normal[29].

2. Aspects IRM[8]

– En IRM, deux éléments sémiologiques peuvent permettre la visualisation des lésions focales:

* soit la déformation des contours de la rate ou des structures anatomiques internes;

* soit la différence de signal entre le tissu normal et le tissu pathologique.

– Cependant, contrairement au foie, la rate ne présente pas de structures internes[12] spontanément décelables en IRM: les vaisseaux au sein du parenchyme splénique ne peuvent être utilisés comme «témoins» en cas d'anomalie (refoulement, amputation, obstruction).

Seuls sont visualisés les vaisseaux spléniques hilaires. D'autre part il faut être extrêmement prudent dans l'analyse des contours spléniques car ceux-ci peuvent présenter de nombreuses variantes anatomiques[10]. Le facteur «déformation des contours» n'est fiable que pour les grosses lésions.

– Contrairement au foie également, il n'existe pas pour la rate de différence significative entre les temps de relaxation du tissu cancéreux et le parenchyme splénique normal. Ceci est en particulier valable en cas d'envahissement lymphomateux. Ainsi peut-on détecter des lésions secondaires intra-hépatiques et méconnaître une atteinte splénique concomitante. Ceci vaut aussi bien pour les appareillages à «Haut Champ» qu'à «Bas Champ».

– Des auteurs ont voulu établir, en mesurant les T1 et T2, un diagnostic différentiel des différentes pathologies (hypertension portale, syndromes myéloprolifératif ou lymphoprolifératif, hyperplasie bénigne, etc. . .) pouvant engendrer une splénomégalie[2]. Ils ont constaté que les valeurs T1 et T2 étaient différentes pour chaque type de pathologie. Toutefois, les données recueillies présentaient des valeurs tellement éparpillées avec des fréquents chevauchements qu'il était impossible d'en retenir des résultats fiables afin d'établir un diagnostic de nature. Donc l'IRM ne parvient pas à démontrer de différence significative des temps de relaxation pour les différentes affections de la rate. On a même observé des différences de temps de relaxation dans des groupes de patients normaux. L'explication de cette insuffisance de «différentiation tissulaire» est probablement d'origine multifactorielle. Ceci peut être dû:

– aux mouvements du patient (respiration)

– à des variations biologiques comme par exemple les importantes variations de la concentration des ions paramagnétiques dans le sang.

– Une lésion splénique ne peut être décelée spontanément en IRM que:

* quand la lésion est hétérogène ou s'il existe une pathologie sous-jacente de la rate (surcharge splénique);

* quand il existe un phénomène de nécrose (liquéfaction: modification caractéristique du T2). Mais étant donné que la composante charnue de la lésion est isointense par rapport au parenchyme splénique environnant, l'IRM sous-estime la taille de l'anomalie. Or, en pratique, la nécrose ne survenant que dans des lésions d'une certaine taille, les petites lésions sont méconnues;

* quand il y a une hémorragie dans la lésion;

* quand il existe de la fibrose intra-tumorale.

En résumé, sans administration d'un agent de contraste, autant l'IRM est sensible à la détection d'une lésion intra-hépatique (différence significative des temps de relaxation entre le tissu hépatique sain et la lésion), autant l'IRM est peu contributive dans la découverte des lésions spléniques de petite taille, non nécrosées, non hémorragiques et non fibrosantes. Il faut donc en cas de bilan d'extension carcinologique utiliser un agent de contraste modifiant soit le signal de la lésion, soit le signal de la rate afin de faire «ressortir» l'anomalie.

D – SÉMIOLOGIE IRM DES DIFFÉRENTES PATHOLOGIES

1) – Les kystes spléniques

a) – Faux kystes:

– parasitaires: échinoccocose,

– non parasitaires: post-hémorragiques ou séreux, post-infarctus et post-infectieux.

Le signal est habituellement hypointense en T1 et hyperintense en T2.

b) – Kystes vrais: Rares!

Les parois comportent un revêtement épithélial stratifié non kératinisé ou d'origine endothéliale.

Le signal est aussi habituellement hypointense en T1 et hyperintense en T2.

2) – Hématologie[5, 15, 16, 18]

a) – Les hémopathies

En simplifiant, il existe deux types de «lymphomes»: le lymphome non hodgkinien (LNH) et le lymphome hodgkinien (LH). La classification du LH ne s'est point modifiée de façon significative ces dernières années. Par contre, il en est tout autrement concernant le LNH. Les classifications les plus utilisées sont celles de «Rappaport» et du «Working Formulation»[16]. On retiendra que le LNH atteint fréquemment les ganglions rétropéritonéaux, le tractus digestif ainsi que la moëlle osseuse. En IRM, ce sont l'hypercellularité et la fibrose qui contribuent à l'abaissement du T1. Il semble exister une corrélation satisfaisante entre les modifications du signal T1 et la localisation anatomique.

b) – Les syndromes myéloprolifératifs:

L'hypercellulosité (?) myéloïde engendre une splénomégalie et un abaissement du T1:

* leucémie aiguë myéloblastique: pas d'expérience notable vu l'évolution rapidement fatale de la maladie.

* leucémie myéloïde chronique: souvent splénomégalie: les foyers donnent souvent un signal accru.

* Vaquez: destruction globulaire importante donnant un faible signal T1 dû à l'accumulation de fer.

* Métaplasie myéloïde: infiltration splénique diffuse. Le T1 est variable avec évolution vers la fibrose qui est soit disséminée soit multifocale.

* Myélofibrose: diminution du T1.

c) – Les syndromes lymphoprolifératifs:

La prolifération cellulaire lymphoïde change l'équilibre existant entre le tissu cellulaire et la graisse.

* Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant: Hypo en T1 et T2.

* Leucémie lymphoïde chronique: la rate est atteinte de façon constante au «stade IV». Le signal est normal dans presque tous les cas. Des signes d'infarctus spléniques peuvent se rencontrer.

* Leucémie à tricholeucocytes: importantes fibrose et cellularité: hypo en T1 et hyper en T2.

* Lymphomes «hodgkinien et non hodgkinien»: les atteintes spléniques diffuses sont indécelables sauf s'il existe de la fibrose, de l'oedème ou de la nécrose. Ces affections apparaissent le plus souvent sous forme de lésions focales dans la pulpe blanche.

d) – Les lésions anémiantes

– Il n'y a que les «anémies par excès de destruction» qui sont localisées de façon prédominante au sein de la rate: une localisation médullaire est bien entendu possible.

– On retiendra avant tout:

* les anémies hémolytiques auto-immunes où il existe une destruction accélérée des érythrocytes murs. On observe une accumulation hémosidérine au niveau du S.R.E. splénique engendrant une atténuation du signal en T1.

* les thalassémies et hémolyses. C'est avant tout dans la «thalassémie majeure» que l'on observe une splénomégalie et une diminution du signal en T1.

Dans la «thalassémie mineure», les effets sur le signal sont nettement moins significatifs.

* La «drépanocytose»: il existe une hémolyse lors de la séquestration érythrocytaire intra -splénique avec une réduction du signal en T1.

Au total, l'IRM est probablement contributive en pathologie hématologique. En effet, selon Buthian[18] et Kurdziel[5], l'IRM:

* est d'un apport spécifique dans la mise en évidence des lésions nodulaires, des atteintes diffuses et de la surcharge ferrique. Il faut cependant préciser que l'IRM n'est réellement utile du point de vue pratique que lors de la présence d'importantes surcharges ferriques[6]

* présente dans les syndromes lymphoprolifératifs une sensibilité de plus ou moins 80% mais une spécificité de 50% seulement (la sensibilité du scanner varie de 20% à 90% selon les auteurs).

* présente dans les syndromes myéloprolifératifs une sensibilité de 85% et une spécificité de 100%.

3) – L'hémangiome splénique[1, 23, 24]

Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente de la rate. Cette lésion peut être solide ou plus complexe et contenant des zones charnues ou kystiques.

Le comportement IRM de l'hémangiome splénique est identique à l'hémangiome hépatique: hypersignal en T2 qui devient de plus en plus intense sur les échos tardifs. Il ne faut pas oublier que cette lésion peut contenir de la fibrose et des calcifications: signal hypointense en T1 et hypointense en T2.

Actuellement, le rôle de l'IRM n'est pas encore bien défini selon Peene[1].

4) – L'hypertension portale (HTP)[3]

Dans l'HTP avec splénomégalie, on observe une augmentation de l'intensité du signal en T2. Ceci est probablement dû à la surcharge en eau de la rate vu l'importante pression intraportale. Une compression ou une obstruction de la veine splénique entraîne les mêmes modifications du signal en T2.

a) – Les varices spléniques sont habituellement bien visualisées par «angio-IRM». Celles-ci sont tout aussi bien objectivées en coupes coronales ou axiales transverses. Le calibre des varices est moins important qu'en angiographie conventionnelle. Cette différence résulte des difficultés de reconnaissance des vaisseaux et de la sensibilité de la technique IRM. Ainsi, une veine splénique élargie et une artère splénique peuvent se présenter sous une forme «tortueuse» rendant la distinction avec une varice hilaire se trouvant à proximité très difficile. Cet inconvénient n'existe pas en artério conventionnelle où l'opacification varie en fonction du temps suivant l'injection du contraste. De surcroît, les vaisseaux ayant une direction oblique par rapport au plan de coupe IRM auront un signal différent des vaisseaux ayant une direction perpendiculaire à ce plan de coupe.

En résumé, la superposition des vaisseaux, la perte de signal résultant des différentes di-

rections des vaisseaux et les volumes partiels contribuent à la discordance de la taille des vaisseaux existant entre l'artériographie classique et l'angiographie IRM.

b) – Environ 8% des patients[25] avec HTP présentent au sein du parenchyme de leur rate de multiples nodules de faible signal. Ces images nodulaires sont avant tout objectivées en séquence GRASS (pour mémoire: il s'agit d'une technique d'acquisition IRM extrêmement sensible à l'hétérogénéité de la susceptibilité magnétique causée par l'hémosidérine). Selon Tadashi et Coll.[25], ces nodules hypointenses correspondent à des corps de «Gamma-Gandy». Ces formations sont, en particulier, retrouvées chez des patients ayant une HTP et sont composées de foyers hémorragiques (hémosidérine) associés à de la fibrose et du calcium. Cependant aucune image calcique n'a été retrouvée dans cette même série[25] au scanner sans injection de produit de contraste. Par contre, selon d'autres auteurs[26], ces corps de Gamma-Gandy seraient mis en évidence sous forme de structures hyper-échogènes à l'ultrasonographie dans environ 13% des patients cirrhotiques avec splénomégalie.

(5) – La surcharge en fer de la rate[6]

La surcharge en fer au sein du système réticulo-endothélial splénique se fait sous la forme «d'hémosidérine». Par contre au niveau hépatique, ce stockage se fait sous la forme de «ferritine». L'IRM ne peut détecter de manière fiable que les importantes «surcharges ferriques» au sein du système réticulo-endothélial de la rate: l'IRM est spécifique mais peu sensible. C'est la séquence T2 qui s'avère être la plus sensible (hyposignal). En effet, la séquence T1 est nettement moins sensible; le signal de cette dernière séquence n'est altéré que dans environ 50% des cas.

Le signal splénique doit être analysé en comparaison avec le signal du cortex rénal et celui de la graisse sous-cutanée.

La comparaison avec le signal hépatique n'est pas fiable dans cette situation puisqu'il existe aussi une modification du comportement du signal hépatique aux différentes séquences.

Enfin l'IRM est nettement plus sensible que la tomodensitométrie dans la détection de la sidérose splénique[5].

6) – Les pathologies inflammatoires et infectieuses de la rate

a) – Les pathologies inflammatoires[9]

La rate présente, en même temps que des modifications de sa taille, des modifications de ses temps de relaxation en cas de «réaction immunologique» suite à une agression externe.

L'expérimentation animale démontre l'apparition d'un syndrome inflammatoire splénique évoquant un «modèle» d'arthrite rhumatoïde (polyarthrite, nodules sous-cutanés, lésions muco-cutanées). Au niveau splénique on note une splénomégalie inconstante avec soit:

* allongement de la charge en eau allongeant le T1 mais n'altérant pas de façon significative le T2;

* diminution de la charge en eau mais dépôt d'hémosidérine modifiant surtout le T2 en le raccourcissant (effet paramagnétique). Le phénomène du dépôt d'hémosidérine n'est pas élucidé. Il faut remarquer que ce type de dépôt a été observé chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde.

Ces constatations nécessitent des études plus précises chez l'homme.

b) – Les pathologies infectieuses[18, 19]

Actuellement l'IRM ne semble pas présenter d'intérêt spécifique et surtout par rapport à la tomodensitométrie. Il existe un allongement du T1 et du T2 suite à l'augmentation du taux «d'eau libre».

Dans les séquelles de maladie granulomateuses (histoplasmose, tuberculose, etc.), on observe fréquemment la présence de calcifications; celles-ci sont bien analysées en TDM mais non en IRM.

7) – L'hématome[4] *et l'infarctus spléniques*[30, 31]

a) – L'hématome «frais» donne un hypersignal T1 et T2 par rapport au parenchyme splénique.

Il existe entre l'hématome (subchronique et ancien) et le parenchyme splénique une «interface» hypointense en T1 et en T2 résultant soit de l'hémosidérine déposée en périphérie soit d'une coque fibreuse.

b) – L'infarctus splénique a surtout été analysé en séquence «Echo de gradient» (TR=80 ms, TE=16 ms; angles 30° et 60°).

Les auteurs ont constaté que les infarctus récents sont bien visualisés et se caractérisent par un hypersignal tant aux angles de 30° que de 60°. Par contre, il n'existe aucune différence d'intensité de signal entre l'infarctus guéri et les autres pathologies comme la leucémie, les lymphomes et la sarcoïdose. Habituellement l'infarctus ancien se présente sous forme d'une zone d'hyposignal.

8) – Rate surnuméraire ou accessoire[18, 19]

La scintigraphie s'avère la méthode la plus sensible mais la tomodensitométrie est aussi contributive.

L'IRM n'a aucune indication actuellement.

9) – Traumatisme splénique[18, 19]

L'ultrasonographie et la tomodensitométrie suffisent dans la mise au point (sensibilité de la TDM=100%).

10) – Surveillance post-opératoire des loges spléniques

La tomodensitométrie est la technique la mieux indiquée.

11) – Anévrisme de l'artère splénique

Les séquences rapides comme les séquences «flash» qui privilégient la visualisation des flux permettent la découverte et le diagnostic d'anévrisme de l'artère splénique, et ceci sous la forme de masses hilaires.

III. PLACE ET RÔLE DE L'IRM PAR RAPPORT AUX AUTRES INVESTIGATIONS D'IMAGERIE MÉDICALE

L'ultrasonographie et la tomodensitométrie restent encore aujourd'hui les techniques les plus contributives. Toutefois en hématologie l'IRM est plus sensible et plus spécifique mais plus coûteuse.

De plus, il existe de nombreux pièges dus à des artéfacts.

IV – CONCLUSIONS

1) – La rate est nettement plus difficile à explorer en IRM sans administration de contraste que le foie. En effet, la rate a la particularité de présenter un parenchyme normal ayant des temps de relaxation pratiquement similaires à ceux des tissus pathologiques.

2) – L'IRM est plus contributive que la tomodensitométrie pour l'étude des pathologies hématologiques car plus sensible et plus spécifique.

3) – Il existe de nombreux problèmes d'artéfacts; cependant on peut espérer que les nouvelles séquences rapides permettront d'atténuer l'effet néfaste de ces artéfacts, en particulier ceux dus aux mouvements.

4) – On attend donc beaucoup des séquences ultracourtes («RARE») permettant de pratiquer la technique d'«embole rapide» des produits de contraste paramagnétiques.

[1] Splenic hemangiomatosis: CT and MR features.
Peene P; Wilms G; Stockx L; Rigauts H; Vanhoenacker P; Baert AL
J. Comput. Assist. Tomogr.; 1991 Nov.-Dec.: 15(6): 1070-2

	Ultrasonographie	Tomodensitométrie	IRM	Scintigraphie
Masse hypochondre gauche	+++	+++		
Splénomégalie (Bilan)	+++	+++		
Lésions focales (Bilan)	++	+++	++	
Pathologie hématologique	+	+++	+++ plus sensible et spécifique	
Rate accessoire		+++		+++
Pathologie infectieuse	++	+++		
Traumatisme	++	+++		
Ponction diagnostic et/ou thérapeutique	++	+++		

[2] Determination of T1- and T2-relaxation times in the spleen of patients with splenomegaly.
Thomsen C; Josephsen P; Karle H; Juhl E; Sorensen PG; Henriksen O
Magn. Reson. Imaging; 1990: 8(1): 39-42

[3] MR angiography in portal hypertension: detection of varices and imaging techniques.
Johnson CD; Ehman RL; Rakela J; Ilstrup DM
J. Comput. Assist. Tomogr.; 1991 Jul.-Aug.: 15(4): 578-84

[4] Nuclear magnetic resonance of the liver, spleen, and pancreas.
Stark DD; Moss AA; Goldberg HI
Cardiovasc. Intervent. Radiol.; 1986: 8(5-6): 329-41

[5] Magnetic resonance imaging (MRI) of the spleen and bone marrow in hematology
Imagerie par résonance magnétique (IRM) de la rate et de la moëlle osseuse en hématologie.
Kurdziel JC; Dondelinger RF; Dicato MA; Ries F; Primo H; Freilinger J
J. Belge Radiol.; 1988: 71(2): 211-29

[6] Magnetic resonance imaging of splenic iron overload.
Arrive L; Thurnher S; Hricak H; Price DC
Eur. J. Radiol.; 1990 Mar.-Apr.: 10(2): 98-104

[7] Focal lesions of the spleen: preliminary results with fast MR imaging at 1.5 T.
Hess CF; Griebel J; Schmiedl U; Kurtz B; Koelbel G; Jaehde E
J. Comput. Assist. Tomogr.; 1988 Jul.-Aug.: 12(4): 569-74

[8] MR imaging of focal splenic tumors.
Hahn PF; Weissleder R; Stark DD; Saini S; Elizondo G; Ferrucci JT
AJR Am. J. Roentgenol.; 1988 Apr.: 150(4): 823-7

[9] Changes in proton relaxation times of the rat spleen during adjuvant-induced immunologic reaction.
Terrier F; Revel D; Hricak H; Alpers CE; Reinhold CE; Levine J; Higgins CB
Invest Radiol.; 1986 Mar.: 21(3): 221-6

[10] Imagerie de la rate
Denizet et Coll.
40 33 605 A 10-4 1990

[11] Cours d'IRM de la Faculté de médecine de Rennes
Carsin et Coll. Année académique 1991-1992

[12] Computed Tomography of the spleen
Federle M, Moss AA
Crit. Rev. Diagn. Imaging 19(1) 1983 1-16

[13] Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of the spleen: normal enhancement patterns and evaluation of splenic lesions.
Mirowitz SA; Brown JJ; Lee JK; Heiken JP
Radiology; 1991 Jun: 179(3): 681-6

[14] Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years
Ferrucci JT; Stark DD
AJR Am. J. Roentgenol.; 1990 Nov.: 155(5): 943-50

[15] An attempt to characterize malignant lymphoma in spleen, liver and lymph nodes with magnetic resonance imaging.
Nyman R; Rhen S; Ericsson A; Glimelius B; Hagberg H; Hemmingsson A; Sundstrom C
Acta Radiol.; 1987 Sep.-Oct.: 28(5): 527-33

[16] New concepts in the non-Hodgkin lymphomas: radiologic implications.
Bragg DG; Colby TV; Ward JH
Radiology; 1986 May: 159(2): 291-304

[17] Kystes de la rate: Involution spontanée contrôlée par l'imagerie.
Raffaelli C P, Bruneton J N, Giudicelli T, Guilleux M H, Chabassiere D, Balu-Maestro C, Rogopoulos A, Bittmann O
J. Radiol., 1991, Vol./Iss./Pg. 72/6-7 (389-392), ISSN: 0242-3081

[18] TDM et IRM cliniques
Buthian et Coll.
Editions Frison-Roche, pp. 646 à 648

[19] CT with MRI correlation
Lee et Coal
Raven Press, 2e édition, p. 533

[20] Magnetic Resonance Imaging
Stark et Coal.
Mosby, p. 1 114 à 1 128

[21] MRI Clinical Magnetic Resonance Imaging
Edelman
Saunders, p. 895

[22] Dynamic MR imaging of the abdomen with gadopentetate dimeglumine: normal enhancement patterns of the liver, spleen, stomach, and pancreas.
Hamed MM; Hamm B; Ibrahim ME; Taupitz M; Mahfouz AE
AJR Am. J. Roentgenol.; 1992 Feb.: 158(2): 303-7

[23] Hemangioma of the spleen: radiologic-pathologiccorrelation in ten cases

Ros PR, Moser PR

Radiology 1987 Janv.: 162(1p+1): 73-7

[24] MRI of the spleen

Eshaghi et Coal

Contempory Diagnostic Radiology

Vol. 172 n° 3 pp. 681 à 687 1989

[25] Gamma-Gandy bodies of the spleen: evaluation with MR imaging

Sagoh T; Itoh K; Togashi K; Shibata T; Nishimura K; Minami S; Asato R; Noma S; Fujisawa I; Yamashita K; et al.

Radiology; 1989 Sep.: 172(3): 685-7

[26] Study of diffuse hyperechoic spots in spleen caused by Gamma-Gandy nodules

Yasuhara K et al.

Jpn J. Med. Ultrasonics 1986; 13 (suppl. II)

pp. 1 097-1 098

[27] The diagnosis of splenic lymphoma by MR imaging: value of superparamagnetic iron oxide.

Weissleder R; Elizondo G; Stark DD; Hahn PF; Marfil J; Gonzalez JF; Saini S; Todd LE; Ferrucci JT

AJR Am. J. Roentgenol.; 1989 Jan.: 152(1): 175-80

[28] Superparamagnetic iron oxide: enhanced detection of focal splenic tumors with MR imaging.

Weissleder R; Hahn PF; Stark DD; Elizondo G; Saini S; Todd LE; Wittenberg J; Ferrucci JT

Radiology; 1988 Nov.: 169(2): 399-403

[29] Splenic lymphoma: ferrite-enhanced MR imaging in rats.

Weissleder R; Stark DD; Rummeny EJ; Compton CC; Ferrucci JT

Radiology; 1988 Feb.: 166(2): 423-30

[30] Focal lesions of the spleen: preliminary results with fast MR imaging at 1.5 T.

Hess CF; Griebel J; Schmiedl U; Kurtz B; Koelbel G; Jaehde E

J Comput. Assist. Tomogr.; 1988 Jul.-Aug.: 12(4): 569-74

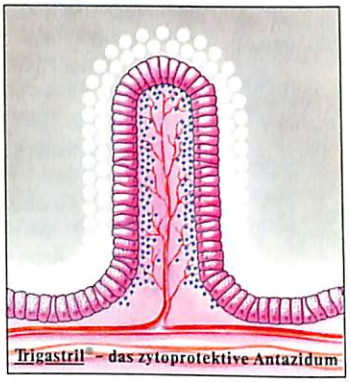
[31] Contribution of sectional imaging, echography and MRI, for the diagnosis of splenic infarction in Osler endocarditis. Apropos of a case.

Contribution de l'imagerie sectionnelle, échographie et IRM, au diagnostic de l'infarctus splénique et de l'endocardite d'Osler. A propos d'une observation.

Garel C; Hassan M; Legrand I; Magnier S

Pédiatrie; 1990: 45(6): 387-90

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die Mukosa-Barriere bei

- Reizmagen
- Gastritis
- Erosionen
- Ulzera

Trigastril® Tabletten
Trigastril® 75 Gel
Trigastril® 50 Granulat

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (≙ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (≙ 10 ml ≙ 1 Beutel ≙ 11,87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (≙ 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (≙ 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (≙ 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg. **Anwendungsgebiete:** Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis), vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen; Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Trigastril® Tabletten: auch bei Völlegefühl. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie, Hypermagnesämie. Trigastril® 75 Gel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. **Hinweis:** Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (≙ 120 ml ≙ 12 Beutel) pro Tag zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel können den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere für Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphat-Steine) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Spiegels von Magnesium und Aluminium im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Bei Einnahme von Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sind zusätzlich die Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z.B. Tetrazyklinen, Digoxin, Desoxycholsäurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflußt werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in einem bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten; Packung mit 20, 50, 200 und 2x 200 ml Gel; Packung mit 20 und 50 Beuteln Granulat; Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO
8500 Nürnberg · Postfach 2260
Stand: Dezember 1990

Littérature et échantillons:
ACTESSA S.A. Groupe C.P.L.
L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE

Trigastril®

HEUMANN PHARMA

Explosion de l'épidémie et des connaissances de la maladie d'Alzheimer

Keipes Marc (1)
et Federspiel Carine (2)

(1) Centre Hospitalier de Luxembourg – Service d'Endocrinologie
4, rue Barblé L-1210 Luxembourg
(2) Médecin Directrice
«Les Parcs du 3e Age – Fondation Rentaco»
3, am Bongert L-8081 Bertrange

«Chacun appelle idées claires celles qui sont au même degré de confusion que les siennes propres.» (Marcel Proust: A l'ombre des jeunes filles en fleurs)

Résumé: Les données épidémiologiques européennes récentes sur la prévalence des démences et en particulier sur la maladie d'Alzheimer ont donné lieu à une évaluation grossière de la situation au Grand-Duché de Luxembourg. Les découvertes récentes sur l'anatomopathologie et la biochimie sont reprises. Les hypothèses génétiques et étiopathogéniques essayent de relier les différents aspects de cette maladie multifactorielle en un schéma global. Les approches thérapeutiques, les raisons probables de leur échec, ainsi que de nouveaux espoirs en modèle animal terminent cette revue.

Summary: The recent European data on the prevalence of dementia and of Alzheimer's disease give rise to a gross cross-sectional evaluation of the situation in Luxembourg. The findings in histological and biochemical fields are reviewed. Genetic and etiopathogenic hypotheses try to link the different elements of this multifactorial disease in a global approach. Therapy essays, the reasons for their failure as well as new possible hopes in animal model therapy close this paper.

I INTRODUCTION

Dans l'approche de la pathologie démentielle, il faut éviter deux écueils d'ordre différents:

«– d'abord le pessimisme désespéré ou l'optimisme forcé des *esprits simplificateurs* qui voient dans les démences de l'adulte une épidémie silencieuse mystérieuse et inéluctable, ou bien au contraire le simple déficit d'un neurotransmetteur qui guérirait la maladie en tant que remède miracle, comme on pensait avoir guéri la maladie de Parkinson, il y a quelques années;

– d'autre part, le *modernisme outrancier* qui résume tout à quelques gènes anormaux, ou à l'opposé, le scepticisme qui ne séduit plus, à côté des incontestables avancées scientifiques récentes»[20, 56].

Bien qu'appartenant à notre vocabulaire depuis plusieurs siècles, les termes de «démence» et de «dément», qui qualifient les altérations de l'esprit, ne deviennent d'utilisation courante qu'au cours du XIX[e] siècle. Pourtant ce que nous appelons «la démence sénile», désordre majeur de la mémoire survenant avec l'âge, était déjà connue chez les Egyptiens plus de 2000 ans avant J.-C.

En 1835, James Cowles Prichard a décrit un syndrome qu'il appelait incohérence ou démence sénile. Il le caractérisait par l'oubli des faits récents, tandis que la mémoire des faits anciens restait relativement conservée. Ceci était 70 ans avant la description par Alois Alzheimer des perturbations neuropathologiques conduisant à la démence présénile[2].

L'actuelle définition retenue par la DSM III-R[3] repose sur la coexistence des 6 conditions suivantes:

1) une perte des capacités intellectuelles modifiant le statut social

2) des troubles de la mémoire et de l'orientation

3) une altération d'au moins une des fonctions suivantes: la pensée abstraite, le jugement, les traits de personnalité, ou d'une des 3 fonctions supérieures qui sont le langage, la praxie et la gnosie

4) une vigilence normale

5) une cause organique probable

6) une durée qui dépasse les 3 mois.

II ÉPIDÉMIOLOGIE

Jusqu'à présent la prévalence de la maladie d'Alzheimer a été connue avec peu de précision, les études sur l'incidence étaient exceptionnelles et nuançaient peu entre les différents types de démences.

Suivant les auteurs, entre 1,5 et 5% des personnes ayant plus de 65 ans sont touchées par une pathologie démentielle. Et parmi ceux ayant plus de 80 ans la pathologie concerne environs 20%[34, 38].

Si la majorité des auteurs décrit une ascension de la prévalence avec l'âge, selon certaines hypothèses[24], un plateau serait atteint à 70 ans, c.-à-d. l'incidence n'augmenterait pas d'avantage au-delà de cet âge (hypothèse peu confirmée en observant la plupart des chiffres).

En 1981 Hagnell et coll. ont décrit un léger déclin de l'incidence de la pathologie démentielle après une période d'observation de 25 années. Le fait est certainement lié à l'évolution de la précision des critères diagnostiques[24].

L'étude «EURODEM» réalisée entre 1980 et 1990 par de nombreux centres européens[25, 50, 51] décrit la prévalence européenne, *tous types de démence confondu*. Pour les différentes tranches d'âge la prévalence peut être trouvée dans le tableau n° 1. La prévalence de la démence est significativement plus élevée chez l'homme que chez la femme. Concernant la fréquence et la distribution de la maladie d'*Alzheimer* en Europe cette même étude[49] a mis en évidence une prévalence qui augmente de façon exponentielle avec l'âge (cf. tableau n° 1).

En absence d'une évaluation précise de la prévalence des personnes démentes vivantes au *Luxembourg*, l'étude de la prévalence de nos pays avoisinants, combinée aux chiffres publiés par le STATEC[58] en 1991 permet d'estimer le nombre total des *déments* vivant au Luxembourg à environ 3 980, tous types de démence et tous degrés de gravité confondus. Parmi eux environ 2 065 personnes seraient atteintes d'une *maladie d'Alzheimer* (cf. tableau n° 1).

Avec la transformation actuelle de la pyramide des âges, la pathologie démentielle est en train de devenir un sérieux problème de politique de santé. Une véritable épidémie déferle sur les pays occidentaux entrainant des problèmes considérables liés aux coûts des soins requis par cette partie de la population[32, 40].

III ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Même si les lésions histologiques sont connues depuis la fin du XIX[e] siècle, la description des lésions s'est de plus en plus affinée au fur et à mesure de l'amélioration de l'analyse visuelle: A l'oeil nu l'atrophie du cortex, ainsi que l'augmentation des sillons et des ventricules sont évidentes. Le microscope a permis la description de la perte neuronale et l'identification des plaques séniles, des dégénérescences neurofibrillaires et de l'angiopathie congophile.

C'est probablement dans la connaissance des différentes lésions anatomo-pathologiques cérébrales que les découvertes ont été les plus fructueuses. Si en 1907 Alois Alzheimer décrivait la substance dont consistaient les plaques séniles, en tant que amyloïde, c.-à-d. ressemblant à l'amidon, il devint clair plus

tard que cette substance était la protéine ß amyloïde, c.-à-d. une protéine béta-plissée. De nouvelles hypothèses physiopathologiques en sont dérivées et orientent du moins dans certains cas vers des étiologies génétiques.

Un noyau de protéine ß amyloïde est à la base des plaques séniles, ainsi que des dépôts amyloïdes cérébro-vasculaires. Les dépôts intra-cellulaires d'enchevètrements neuro-fibrillaires sont composés de paires de filaments hélicoïdales actuellement supposés être des filaments du cytosquelette du type Tau.

L'étude des corrélations entre le nombre des lésions anatomo-histologiques et la sévérité de la démence rencontre d'importants problèmes méthodologiques. Il semblerait selon une étude effectuée chez des patients atteints de trisomie 21, que les plaques séniles seraient plus précoces, suivies par la dégénérescence neurofibrillaire et la perte cellulaire[28].

La perte cellulaire et sa conséquence, l'atrophie cérébrale ont été longtemps considérées comme un des stigmates de la maladie d'Alzheimer et une relation a été mise en évidence entre le degré de l'atrophie et la sévérité de la démence. Entre-temps les données morphométriques ont modifié cette approche, car on peut observer une pseudo-perte cellulaire par le fait d'une diminution de la taille des neurones (mais à nombre égal). La perte neuronale ne peut donc être estimée précisément en prenant en compte l'atrophie corticale, car elle reste d'appréciation incertaine. Il semble néanmoins exister une perte cellulaire au niveau des hippocampes et au niveau du cortex, concernant les grands et moyens neurones, ainsi que dans certaines formations sous-corticales (noyau basal de Meynert et locus caeruleus).

IV BIOCHIMIE

L'analyse biochimique des lésions cérébrales a fini par déterminer la composition de la protéine ß amyloïde qui semble être présente dans les lésions. Sa purification pour l'identification était difficile en raison de la faible solubilité. Le poids moléculaire est approximativement de 4 kD, elle contient environ 42 acides aminés.

L'ancêtre biologique de la protéine amyloïde ß/A4 peptide est une protéine de 695 acides aminés, dont le gène est exprimé de façon normale dans la plupart des organes. Ce qui est anormal n'est pas la protéine en elle-même, mais le produit métabolite. Il s'agirait d'une anomalie de dégradation du précurseur avec accumulation du métabolite. Mais l'origine du déficit de dégradation ou d'une éventuelle différence de solubilité reste obscure, on y reviendra plus loin[24]. En fait chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, à début précoce, on a observé dans certains cas une multiplication par 2 voire 3 de l'expression des précurseurs de la protéine amyloïde.

Les arguments en faveur d'une relation étiologique des dégénérescences neuro-fibrillaires à la maladie se basent sur l'identification de la protéine A 68, trouvée grâce à des anticorps appelés Alz 50, qui marquent des populations de neurones vulnérables à la maladie, avant l'apparition des dégénérescences neuro-fibrillaires. Ce type d'anticorps reconnaît un épitope de la protéine TAU qui est la composante essentielle des paires de filaments en hélice[29, 13].

La découverte des perturbations biochimiques de neurotransmission dans la maladie d'Alzheimer sont liées à la découverte d'une étiologie de déficit dans la maladie de Parkinson. Ce modèle à fait rechercher des déficits analogues dans d'autres maladies neurologiques non encore élucidées et a conduit dans l'Alzheimer à la découverte d'une baisse de l'activité cholinergique dans le cortex cérébral et l'existence d'une atteinte des faisceaux cholinergiques ascendants.

L'approche méthodologique se heurte aux difficultés de prélèvements post-mortem. En effet un certain nombre de déficits peu spécifiques ont pu être observés, mais ils varient en fonction du délai écoulé depuis le décès[12]. Les études réalisées à partir de prélèvements biopsiques semblent plus réalistes concernant l'existence de véritables déficits non induits par la diminution du métabolisme lors du décès, mais la topographie des prélèvements est trop variable et incertaine. La méthode la plus courante est basée sur l'exploitation des mesures de l'activité des enzymes de synthèse ou de dégradation, celle-ci n'étant malheureusement que le reflet indirect des signaux transmis au niveau synaptique.

Ainsi les données récentes sur les aspects biochimiques des démences restent contradictoires. Plusieurs systèmes de neurotransmetteurs sont déficitaires dans la maladie d'Alzheimer. Les preuves sont parfois directes, avec une diminution des concentrations en neurotransmetteurs, mais plus fréquemment indirectes, avec p. ex. une diminution de la choline-acétyl-transférase, une enzyme de synthèse de l'acétylcholine[1, 6, 45].

La baisse d'activité de la choline-acétyltransférase dans les régions néocorticales et

au niveau de l'hippocampe témoigne d'une dégénérescence des voies cholinergiques ascendantes sous-cortico-corticales. Cette diminution est de l'ordre de 60% en moyenne (variant entre 27 et 95%), elle est due à la destruction du noyau basal de Meynert. La baisse importante au niveau de l'hippocampe reflète la destruction de la voie cholinergique septo-hippocampique. Cette particularité cholinergique s'applique surtout pour les démences à début précoce et elle serait corrélée d'une part à la densité des plaques séniles et d'autre part à la sévérité de la démence. En compensation à la dénervation cholinergique une augmentation relative des récepteurs muscariniques M1 et M2 a été observée. Mais il y aurait aussi un défaut de transmission des récepteurs M1 avec la protéine G respective[18, 29, 46].

Pour expliquer cette diversité de perturbations, il serait nécessaire de considérer le déficit cholinergique non comme un déficit de neurotransmetteur, mais comme un déficit de modulation, dont l'altération provoquerait des signes cliniques différents selon les structures cérébrales intéressées[1].

Les déficits adrénergiques sont moins constants. Des baisses des fibres noradrénergiques, des cathécholamines, puis de la dopamine ß hydroxylase ont été décrites dans le cortex frontal, temporal et au niveau de l'hippocampe, témoignant d'une baisse de la transmission adrénergique. Une corrélation avec le nombre des lésions histologiques n'a pas été établie[12].

Une diminution des récepteurs 5HT de la sérotonine a été trouvée. Ce déficit au niveau de l'hypothalamus pourrait intervenir dans les manifestations non cognitives voire amaigrissement, troubles du sommeil, troubles du comportement[12].

Les neuropeptides et parmi eux la somatostatine seraient diminués de façon diffuse dans le cortex[4]. Le système GABA-ergique serait déficitaire principalement dans les neurones d'association cortico-corticaux.

Un déficit de la transmission glutaminergique a été mis en évidence dans les troubles de l'attention et de la mémoire. Il constituerait avec celui de l'acétylcholine la principale perturbation biochimique[12].

Les déficits biochimiques observés soulignent l'importance de l'atteinte des systèmes de projections corticaux et des neurones d'association cortico-corticaux[29].

Les *déficits métaboliques* ont été mis en évidence grâce à la tomographie d'émission positonique (fixation d'oxygène ou de glucose marqué), ainsi que par l'étude de la perfusion cérébrale au moyen de la tomographie d'émission monophotonique[35, 48]. On a observé un phénomène de découplage entre les régions associatives frontales et pariétales d'une même hémisphère, ainsi qu'entre les régions correspondantes de l'hémisphère controlatérale. Il paraît établi que les perturbations métaboliques précèdent les manifestations cliniques, ainsi le cortex, bien que déjà atteint, posséderait une capacité de réserve ou de compensation? Le fait que la topographie des perturbations métaboliques correspond à celle des lésions histologiques, renforce nettement l'idée de corrélation entre la clinique et la lésion histologique.

Finalement reste la question: qui existe en premier, les lésions neuronales ou les déficits de neurotransmission? Les déficits ne sont-ils que la conséquence des lésions histologiques?

V GÉNÉTIQUE

La séquence en acides aminés de la protéine ß amyloïde des dépôts amyloïdes cérébro-vasculaires est identique dans la maladie d'Alzheimer et dans la trisomie 21. Dans la trisomie 21, il y aurait une expression exagérée du gène codant pour le précurseur d'une forme plus insoluble de la protéine amyloïde. Ceci est l'argument principal pour dire que le gène muté codant pour la protéine amyloïde se trouve sur le chromosome 21 au niveau de bandes q11-q21[26, 52, 53].

Par des mécanismes non encore éclairés, la présence de la mutation détermine la production d'une forme insoluble de ß amyloïde[22, 44]. Moins d'un quart des démences préséniles familiales seraient dues à une telle mutation à transmission autosomique dominante.

Des études récentes[42, 51] sur les démences à début précoce ont permis de mettre en évidence un deuxième gène à l'origine de la protéine ß amyloïde au niveau du bras long du chromosome 14[47]. Plusieurs gènes localisés sur le chromosome 14 influencent le métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde. Dans 90% des démences préséniles familiales un lien avec un gène localisé sur le chromosome 14 a pu être identifié[37]. Dans certaines familles avec une démence à début précoce, il s'agit de mutations ponctuelles à proximité de la région codant pour la protéine ß amyloïde, au niveau de l'exon 17 du gène précurseur.

Le fait que chez des jumeaux homozygotes, aucune concordance quant à une démence n'ait été identifiée et que pour des cas spora-

diques de démence de type Alzheimer, aucune particularité génétique n'ait été retrouvée, suggère que des facteurs environnementaux jouent aussi un rôle dans le développement de la maladie[7, 27].

Tout parle en faveur d'un polymorphisme génétique dans les démences de type Alzheimer familiales avec une expression et une pénétrance très variable[29].

Les recherches dans le domaine de l'histocompatibilité ont permis d'identifier une faible association avec l'antigène HLA A2. On suggère ainsi que l'antigène HLA A2 possède un rôle mineur dans la maladie d'Alzheimer ou un rôle majeur dans un de ses sous-types. Cette étude avait aussi montré que les sujets atteints de maladie d'Alzheimer à début précoce possèdent cet antigène HLA A2 de façon significativement plus fréquente que ceux qui restent indemnes. Il semblerait que la présence de l'antigène HLA A2 marque surtout les cas d'Alzheimer sporadiques et non les cas familiaux[47].

VI HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES

Malgré les progrès considérables en recherche, les hypothèses neuropathologiques restent controverses quant au rôle des facteurs génétiques, toxiques[5], viraux et auto-immuns[43, 54, 61].

En ce moment particulier de l'évolution des idées et des connaissances à propos de la maladie d'Alzheimer, des auto-anticorps dirigés contre les antigènes cérébraux, contre des neurofilaments, contre les dégénérescences neuro-fibrillaires ou contre certaines populations de neurones ont été identifiés. L'origine et la destinée de ces anticorps restent obscures. Le rôle d'une certaine auto-immunité dans cette pathologie dégénérative est de plus en plus souvent évoqué.

L'hypothèse du rôle de l'aluminium est controversée. Sa présence et surtout son excès ne sont pas prouvés et les méthodes d'études restent variables comme les résultats[10].

Une origine infectieuse semblable à celle de la maladie de Creutzfeld-Jacob, avec un «prion» donnant une protéine très différente de la protéine ß amyloïde des plaques, aurait été tentante[29].

La recherche des facteurs de risque n'a mené jusqu'à présent qu'à des résultats peu concluants. En effet la maladie d'Alzheimer n'est pas associée à d'autres maladies, psychiatriques par exemple[9], ni au stress, si souvent mis en cause. D'autres facteurs de risque[41, 57] ont été identifiés par certaines études, puis infirmés ultérieurement. Telle la prédominence chez les gauchers, l'influence de l'âge de la mère à la naissance, des antécédents de pathologie thyroïdienne, de l'existence dans la fratrie de sujets mongoliens, ainsi que des antécédents de tuberculose[50, 51]. L'analyse de la consommation alcoolique chronique comme facteur de risque a montré qu'il n'y avait pas d'impact sur la pathologie démentielle. Les fumeurs chroniques seraient eux plutôt protégés contre la démence de type Alzheimer? Ce «facteur de protection» est discutable, car l'analyse est probablement biaisée par une sélection des sujets ayant survécu, malgré les autres facteurs de risque liés à l'intoxication tabagique[14]. *Le seul facteur de risque qui est associé de façon claire aux démences de type Alzheimer est l'âge*[31]. Il serait fondamental d'identifier des facteurs de risque du vieillissement cérébral, car cela aiderait à mieux comprendre la maladie et à essayer de la prévenir[28]. Une publication originale a considéré comme facteur de risque la vitamine A[33]. Suivant l'auteur, une hypervitaminose pourrait expliquer certains résultats d'études épidémiologiques, par exemple les différences entre sexe, race et surtout l'absence de modèle animal. La relation avec la toxicité observée de l'aluminium pourrait s'expliquer par des modifications des caractéristiques des membranes cellulaires, voire de la barrière hémato-méningée, ainsi que des lysosomes, particulièrement riches en aluminium en cas d'intoxication. Ces lysosomes présentent également le précurseur de la protéine amyloïde[60].

Essayons de résumer les événements étape par étape après ces éléments parfois d'allure fort disparate.

Un des éléments relativement sûrs semble le fait des dépôts de substance amyloïde au niveau cérébral. Les origines de ces dépôts sont expliquées par différentes hypothèses:

- L'explication génétique veut qu'une mutation dans le gène rende cette protéine plus insoluble encore que celle dérivée du gène normal. Ceci conduirait à la longue à un dépôt intercellulaire. Le fait que le gène a été identifié aussi dans d'autres espèces et que son expression se fait sur presque toutes les cellules de l'organisme[17] montre que cette protéine a été selectionnée par l'évolution et joue un rôle dans les fonctions biologiques normales[55]. Ce rôle pourrait être une régulation d'activité des protéases par la protéine ß amyloïde normale[39].

Une des théories veut que la quantité d'activité des protéases augmente (avec l'âge ou

par une autre mutation), conduisant ainsi à une libération plus importante de la partie extramembranaire de la protéine.

Une autre possibilité (comme dans les trisomies 21) serait une expression exagérée d'un gène normal (due à une mutation dans les gènes régulateurs de l'expression).

Il est probable que la partie génétique s'explique par une combinaison de toutes ces hypothèses. Ou bien la substance peu soluble s'accumule, malgré que le déblayage de ces débris soit entrepris. Ou bien le système de catabolisme des débris diminue avec l'âge et provoque ce déficit. Il en résulte *une accumulation de protéine ß amyloïde.*

Cette substance a démontré sa neurotoxicité dans de nombreuses lignées cellulaires neurologiques et son identification pourrait suffir pour expliquer l'atrophie cellulaire. Mais que faire des dégénérescences neurofibrillaires? Elles semblent n'arriver qu'ultérieurement dans l'évolution de la maladie (démontré par les études sur les trisomies 21).

Les protéines anormales en forme hélicoïdale de la cellule semblent être des protéines tau polymérisées. Un anticorps (Alz 50) retrouvé chez certains patients atteints de maladie d'Alzheimer reconnaît la protéine tau des cellules. D'où l'idée que la neurotoxicité de la protéine ß amyloïde crée des lésions cellulaires qui conduisent à la mise en présence du système immunitaire des protéines intracellulaires du cytosquelette. Une théorie d'auto-immunité autour de cet anticorps Alz 50 créerait des lésions cérébrales responsables de la maladie.

Il n'est pas exclu que la neurotoxicité de la protéine ß amyloïde ne soit qu'indirecte en rendant les cellules plus sensibles à d'autres agressions comme des acides aminés excitateurs (provoquant une stimulation excessive), ou un stress oxydatif provenant de sources exogènes (environnementales) ou endogènes.

Quand on reprend les différents sous-groupes cliniques, on ne peut s'empêcher de penser que des causes génétiques (de solubilité différente ou de troubles de l'expression) pourraient prédominer comme cause dans les formes de maladie d'Alzheimer à début précoce.

Les théories basées sur un catabolisme partiellement déficitaire des substances toxiques et une exposition prolongée à des facteurs environnementaux correspondant à l'expression du vieillissement seraient à la base des démences à début non précoce.

VII APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Les efforts les plus intensifs ont été fournis pour essayer d'augmenter la concentration en acétyl-choline au niveau cérébral. Certains essais avec des inhibiteurs de la cholinestérase ou des activateurs de l'acétylcholine, agissant au niveau central, ont apporté des améliorations cliniques dispersées, mais de façon globale les résultats n'ont pas été univoques. Ce type de traitement était limité au remplacement de l'acétylcholine, mais ce n'est pas le seul neurotransmetteur en question dans la maladie d'Alzheimer[19, 62].

Une étude sur l'administration de tacrine[11, 15] a montré un impact significatif sur la diminution des fonctions cognitives, qui a été moins rapide, mais cette impression ne fut pas valable pour la globalité des patients. De même la différence significative du test cognitif était due à une aggravation plus rapide, non prévisible du groupe de contrôle. Donc la tacrine ne semble pas encore être la molécule miracle, mais cette large étude conduite de façon impeccable montre le chemin aux futures études[8, 16].

De récentes études avaient montré que les neurones cholinergiques de la base frontale dépendent de facteurs de croissance des nerfs pour leur aspect trophique. L'hypothèse que l'administration de facteur de croissance puisse contribuer à freiner la dégénérescence des neurones en cours a été émise. Malgré qu'il n'y ait pas de déficit de facteur de croissance prouvé dans la maladie d'Alzheimer, on partait du fait que l'augmentation de sa concentration pourrait avoir un effet bénéfique[59].

Par la suite on découvrit d'autres facteurs neurotrophiques, dont on pense qu'ils pourraient avoir une plus grande valeur thérapeutique. La confirmation des effets de tels facteurs neurotrophiques nécessite dans un premier temps de plus larges études au niveau animal[21, 23].

Si on avait la preuve que la maladie d'Alzheimer était la conséquence directe des dépôts de ß amyloïde, de nouvelles approches thérapeutiques devraient voir le jour. C'est ainsi que les neuropeptides tachykiniques spécifiques arrivent à bloquer la neurotoxocité de la ß amyloïde dans des cultures de cellules neuronales[36, 37].

Une autre approche potentielle serait la prévention des dépôts de ß amyloïde en utilisant des inhibiteurs ayant comme cible les protéases génératrices de ß amyloïde[39]. Une idée parallèle est basée sur l'emploi d'antioxydants comme l'α tocophérol ou le déprényl, capteurs des radicaux libres[30]. Les changements bio-

chimiques conduisent à des altérations des récepteurs à glutamate induisant une activation permanente des récepteurs et donc de la cellule, entraînant finalement la mort cellulaire.

Un modèle animal avec une injection intracérébrale de protéine ß amyloïde a été proposé par Yanker[62] et il semble provoquer les mêmes lésions histologiques que chez l'homme. Un traitement par la substance «P» paraît prévenir ce type de lésions. Une des hypothèses serait qu'elle modifie la solubilité de la protéine ß amyloïde. Or malheureusement on est loin d'une utilisation clinique. De toute façon cette substance ne semble agir qu'au stade de la prévention.

Comme l'évolution des dégénérescences neurofibrillaires est bien définie, l'impact de certaines thérapies pourrait devenir apparent, dans la mesure ou les toutes premières dégénérescences seraient stoppées suffisamment tôt pour que le cerveau puisse démontrer ses capacités étonnantes d'auto-réparation.

Un traitement qui inhiberait la production du précurseur ß A4 pourrait potentiellement réduire la formation de la protéine et ainsi la progression de la maladie.

VIII CONCLUSION

De cette explosion de résultats, d'hypothèses et d'espoirs thérapeutiques on peut retenir ce qui semble une lapalissade, mais qui approche sûrement la réalité. Vraisemblablement la maladie d'Alzheimer repose sur un grand nombre d'étiologies, et pour certains sous-groupes (démence à début précoce) une étiologie et physiopathologie particulière semble prépondérante. Chez la personne très âgée la pathologie semble plutôt liée à une association de facteurs génétiques et environnementaux. Les conséquences sur les multiples systèmes neuronaux rendent le traitement d'autant plus difficile qu'il faudrait agir sur plusieurs de ces voies et non sur une seule comme dans les essais récents. Néanmoins ces études servent de modèles méthodologiques pour des études thérapeutiques ultérieures.

Une détection précoce des patients à risque par des marqueurs génétiques ou des analyses métaboliques serait utile pour sélectionner des groupes de patients à traiter et sensibiliser ainsi les études prospectives. Les révers ions traîtées très tôt sont peut-être sibles, même si elles sont définitives une fois installées. Finalement la distinction entre maladie d'Alzheimer et démence d'autre origine (vasculaire) semble évidente à priori, mais n'est malheureusement que trop rarement faite en clinique et dans les études, compliquant d'avantage la compréhension des données et hypothèses.

RÉFÉRENCES

[1] Agid Y., Brandel J. Ph., Cervera P., Hirsch E., Javoy-Agid F., Juncos J., Lehericy S., Malessa S., Ransmayr G., Ruberg M. Les progrès de la méthode anatomo-clinique: à propos de la démence sénile de type Alzheimer, avec une référence particulière pour les systèmes cholinergiques. Rev. de Gériatrie 16: suppl. 3: 914 (1991)

[2] Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg. Z. Psychiatrie 64: 146-8 (1907)

[3] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. 3rd edition revisited (DSM III-R). Washington, D.C., 567 (1987)

[4] Beal M., Mazurek M., Tran V. T., Chattha G., Bird E. D., Martin J. B. Reduced numbers of somatostatin receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. Science 229: 289-291 (1985)

[5] Birchall J. D., Chappell J. S. Aluminium, chemical physiology, and Alzheimer's disease. Lancet i: 1008-10 (1988)

[6] Boller F., Forette F. Alzheimer's disease and THA: a review of the cholinergic theory and of preliminary results. Biomed. & Pharmacother. 43: 487-491 (1989)

[7] Breitner J. C. S. Clinical Genetics and Genetic Counseling in Alzheimer disease. Annals of Internal Medicine 115: 601-6 (1991)

[8] Cattelin F., Guez D. Méthodologies des essais de phase II dans les démences séniles de type Alzheimer. Rev. de Gériatrie 16: suppl. 3: 29-35 (1991)

[9] Cazas A., Flame E., Ginestet D. Psychiatrists and Alzheimer's disease. Biomed. & Pharmacother. 43: 501-504 (1989)

[10] Crapper-Mc Lachlan D. R., Kruck T. P., Lukiw W. J., Krishran S. S. Would decreased aluminium ingestion reduce the incidence of Alzheimer's disease? Can. Med. Assoc. J. 145: 793-804 (1991)

[11] Davis K. L., Thal L. J., Gamzu E. R., Davis C. S., Woolson R. F., Gracon S. I., Drachman D. A., Schneider L. S., Whitehouse P. J., Hoover T. M., Morris J. C., Kawas C. H., Knopman D. S., Earl N. L., Kumar V., Doody R. S. The Tacrine Collaborative Study Group. A double blind, placebo-controlled multicenter study of Tacrine for Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 327: 1253-9 (1992)

[12] Derouesne C. Corrélations entre lésions anatomiques, perturbations biochimiques, troubles cognitifs et comportementaux dans la maladie d'Alzheimer. Rev. de Gériatrie 16: suppl. 3, 2-7 (1991)

[13] Goedert M., Spillantini M. G., Jakes R. Localization of the Alz-50 epitope in recombinant human microtubule associated protein tau. Neuroscience Letter 127: 149-54 (1991)

[14] Graves A. B., van Duijn C. M., Chandra V., Fratiglioni L., Heyman A., Jorm A. F., Kokren E., Kondo K., Mortimer J. A., Roca W.A. et al. Alcool and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's Disease: a collaborative re-analyse of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group, Int. J. Epidemiol. 20: suppl. 2, 48-57 (1991)

[15] Growdon J. H. Treatment for Alzheimer's disease? N. Engl. J. Med. 327: 1306-8 (1992)

[16] Guéguen B. Apport de l'EEG quantifié aux essais thérapeutiques de phases I et II dans les démences. Rev. de Gériatrie 16: suppl. 3, 36-43 (1991)

[17] Haass C., Schlossmacher M. G., Hung A. Y., Vigo-Pelfrey C., Mellon A., Ostaszewski B. L., Lieberburg I., Koo E. H., Schenk D., Teplow D. B., Selkoe D. J. Amyloid ß peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 359: 322-5 (1992)

[18] Hanley M.R., Selkoe D.J. Alzheimer's disease. Amyloid precursor on the Go. Nature 362: 14-5 (1993)

[19] Haupt M. Alzheimer-Krankheit: Ursachen, Klinik und Therapie. Krankenpfl. 3: 393-8 (1992)

[20] Hauw J. J., Duyckaerts C., Delaere P., Lamy C., Henry P. Alzheimer's disease: neuropathological and etiological data. Biomed. & Pharmacother. 43: 469-482 (1989)

[21] Harbaugh R. E. Nerve growth factor as a potential treatment in Alzheimer's disease. Biomed. & Pharmacother. 43: 483-485 (1989)

[22] Hardy J., Mullan M. Alzheimer's disease. In search of the soluble. Nature 359: 268-269 (1992)

[23] Hefti F., Schneider L. S. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. Clin. Neuro. Pharmacol. 14: suppl.1, 62-76 (1991)

[24] Henderson A. S. The Epidemiology of Alzheimer's disease. Br. Med. Bull. 42: 3-10 (1986)

[25] Hofman A., Rocca W.A., Brayne C., Breteler M. M., Clarke M., Cooper B., Copeland J. R., Dartigues J. F., da Silva Droux A., Hagnell O. et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. EURODEM Prevalence Research Group. Int. J. Epidemiol. 20: 736-48 (1991)

[26] Kolata G. Researchers hunt for Alzheimer's disease gene. Science 232: 448-50 (1986)

[27] Ladero J. M., Barquero M. S., Coria F., Molina J. A., Jiménez-Jiménez F.J., Benitez J. Acetylator polymorphism in Alzheimer's disease. EJM 2: 281-283 (1993)

[28] Lamour Y. Démences de type Alzheimer: de l'anomalie génétique à la lésion structurale? Rev. de Gériatrie 16: suppl.3, 15-21 (1991)

[29] Lamour Y. Biologie des démences de type Alzheimer: données récentes. Rev. de Gériatrie 17: 7-21 (1992)

[30] Larrat E. P. Update on the treatment of Alzheimer's disease. Am. Pharm. 32: 59-67 (1992)

[31] Larson E. B. Illnesses causing dementia in the very elderly. N. Engl. J. Med. 328: 203-205 (1993)

[32] Leners J. C. Les 7 premiers mois de fonctionnement d'une unité de psycho-gériatrie au Luxembourg. Bull. Soc. Sci. Méd. 1: 45-54 (1993)

[33] Lewis J. M. Vitamin A and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 11: 163-8 (1992)

[34] Launer L. J., Hofman. Studies on the incidence of dementia: the European perspective. Neuroepidemiology 11: 127-34 (1992)

[35] Marc-Vergnes J. P., Celsis P., Agniel A., Puel M., Demonet J. F. Tomographies d'émission, débit sanguin cérébral et pharmacologie dans les démences dégénératives primaires de type Alzheimer. Rev. de Gériatrie 14: suppl. 3, 44-48 (1991)

[36] Marx J. Alzheimer's Debate Boils Over. Science 257: 1336-8 (1992)

[37] Marx J. Familial Alzheimer's linked to chromosom 14 gene. Science 258: 550 (1992)

[38] Mc Gonigal G., Thomas B., McQuade C., Starr J. M., MacLennan W. J., Whalley L. J. Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974-88. BMJ 306: 680-3 (1993)

[39] Mijazaki K., Hasegawa M., Funahashi K., Umeda M. A metalloproteinase inhibitor domain in Alzheimer amyloid protein precursor. Nature 362: 839-841 (1993)

[40] Molitor J. Pourquoi soigner ce corps qui semble déshabité? Editorial. Patient Care 7: 1-5 (1993)

[41] Mortimer J.A., van Duijn C. M., Chandra V., Fratiglioni L., Graves A. B., Heyman A.,

Jorm A. F., Kokmen E., Kondo K., Rocca W. A. et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM-Risk Factor Research Group. Int. J. Epidemiol. 20: suppl.2, 28-35 (1991)

[42] Mullan M. Familial Alzheimer's disease: second gene locus located. BMJ 305: 1108-9 (1992)

[43] Murphy M. The molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: clinical prospects. Lancet 340: 1512-1515 (1992)

[44] Murrell J., Farlow M., Ghetti B., Benson M. D. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. Science 254: 97-9 (1991)

[45] Navaratnam D. S., Priddle J. D., McDonald B., Esiri M. M., Robinson J. R., Smith A. D. Anormalous molecular form of acetylcholinesterase in cerebrospinal fluid in histologically diagnosed Alzheimer's disease. Lancet 337: 447-450 (1991)

[46] Nishimoto I., Okamoto T., Matsuura Y., Takahashi S., Okamoto T., Murayama Y., Ogata E. Alzheimer amyloid protein precursor complexes with brain GTP-binding protein Go. Nature 362: 75-9 (1993)

[47] Payami H., Kaye J., Becker W., Norman D., Wetzstean P. HLA A2, or a closely linked gene, confers susceptibility to early-onset sporadic Alzheimer disease in men. Neurology 41: 1544-8 (1991)

[48] Rapoport S. I., Horwitz B., Grady C.L., DeCarli C., Schapiro M. B. Abnormal brain glucose metabolism in Alzheimer's disease, as measured by position emission tomography. Adv. Exp. Med. Biol. 291: 231-48 (1991)

[49] Rocca W. A., Hofman A., Brayne C., Breteler M. M., Clarke M., Copeland J. R., Dartiques J. F. Engedal J. Hagnell O. Heeren T. J. et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. Ann. Neurol. 30: 817-24 (1991)

[50] Rocca W.A., Hofman A., Brayne C., Breteler M. M., Clarke M., Copeland J. R., Dartiques J. F. Engedal J. Hagnell O. Heeren T. J. et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. EURODEM-Prevalence Research Group. Ann. Neurol. 30: 381-90 (1991)

[51] Rocca W. A., van Duijn C. M., Clayton D., Chandra V., Fratiglioni L., Graves A. B., Heyman A., Jorm A. F., Kokmen E., Kondo K. et al. Maternal age and Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case control studies. EURODEM Risk Factor Research Group. Int. J. Epidemiol. 20: suppl. 2, 21-7 (1991)

[52] Roses A., Alberts M., Strittmatter W. Alzheimer's disease - reassessing the data. Current Biology 2: 7-9 (1992)

[53] Schellenberg G. D., Bird T. D., Wijsman E. M., Moore D. K., Martin G. M. The genetics of Alzheimer's disease. Biomed. & Pharmacother. 43: 463-468 (1989)

[54] Selkoe D. J. Amyloïd Protein and Alzheimer's disease. Scientific American x: 40-7 (1991)

[55] Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Esch F., Lee M., Dovey H., Davo D., Sinha S., Schlossmacher M., Whaley J., Swindlehurst C., McCormack R., Wolfert R., Selkoe D., Lieberburg I., Schenk D. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's ß-peptide from biological fluids. Nature 359: 325-327 (1992)

[56] Signoret J. L., Hauw J. J. Maladie d'Alzheimer et autres démences, Flammarion Médecine-Sciences (1991)

[57] Small G. M., Rosenthal M. J. Coexistence of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. J. Am. Geriatr. Soc. 40: 1075-6 (1992)

[58] STATEC Luxembourg. Recencement de la population au 1er Mars 1991. Population, ménages, immeubles par subdivision territoriale. Luxembourg (1992)

[59] Swanson L. W. Alzheimer's disease and corticotropin-releasing factor. JAMA 254: 3085-3086 (1985)

[60] Tagawa K., Yazaki M., Kinouchi T., Marujama K., Sorimachi H., Tsuchiya T., Suzuki K., Ishiura S. Amyloïd precursor protein is found in Lysosomes. Gerontology 39: 24-29 (1993)

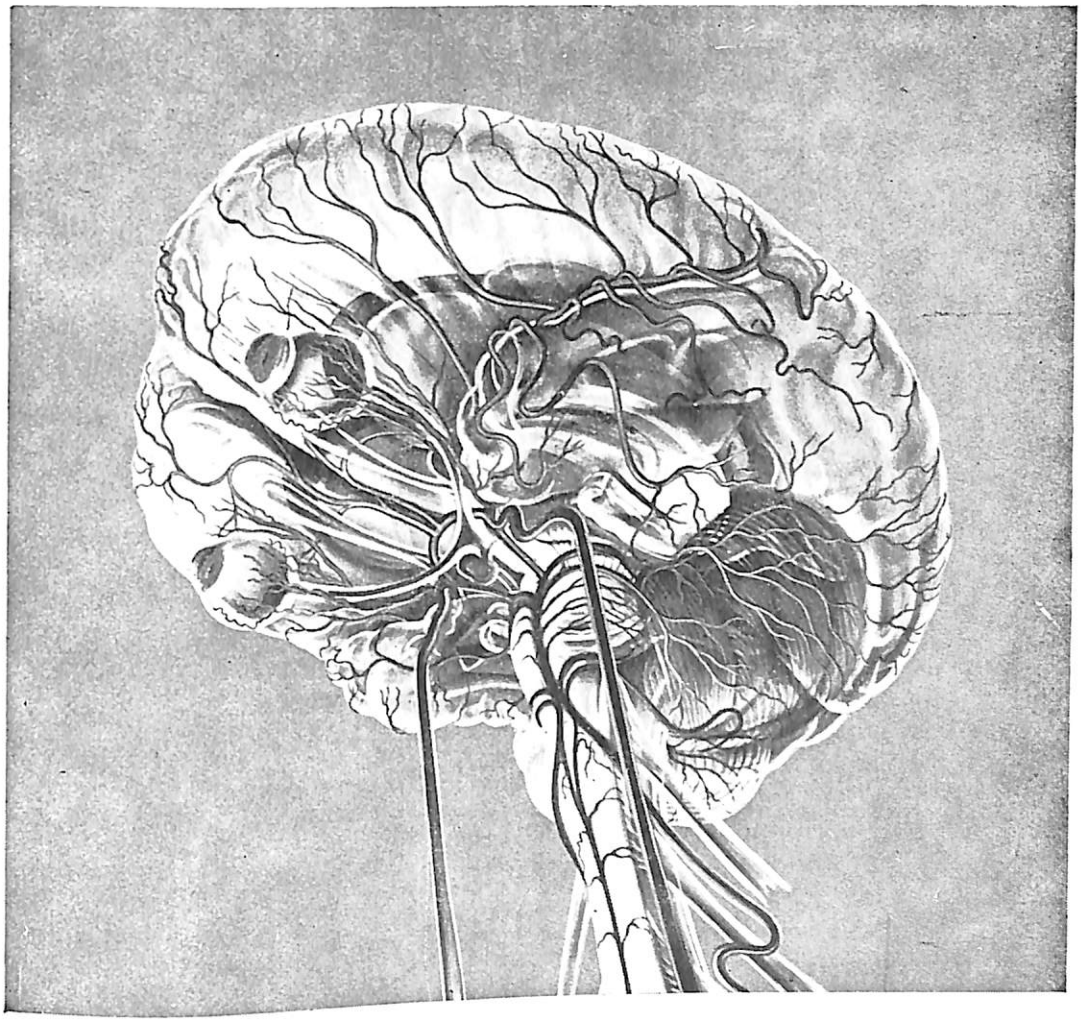
[61] Tagliavini F., Giaccone G., Verga L., Ghiso J., Frangione B., Bugiani O. Alzheimer patients: preamyloïd deposits are immunoreactive with antibodies to extracellular domains of the amyloïd precursor protein. Neuroscience Letter 128: 117-20 (1991)

[62] Yankner B. A., Mesulam M. M. ß-Amyloïd and the pathogenesis of Alzheimer's disease. N Engl J Med 325: 1849-57 (1991)

Prévalence de la démence au Luxembourg

Tranches d'âge	Total Habitants	Déments % EURODEM	Déments Luxembourg
60-64	21 713	0,10%	22
65-69	16 569	1,40%	232
70-74	11 764	4,10%	482
75-79	11 315	5,70%	645
>80	12 030	21,60%	2 598
Total	73 391		**3 979**

Tranches d'âge	Total Habitants	Alzheimer % EURODEM	Alzheimer Luxembourg
30-59	77 936	0,02%	16
60-69	38 282	0,03%	11
70-79	23 079	3,20%	739
>80	12 030	10,80%	1 299
Total	151 327		**2 065**



ISKÉDYL

Vaso-régulateur cérébral

Iskédyl injectable : 3 à 6 amp./jour. N.B. Ne pas mélanger Iskédyl avec les solutés alcalins. Raubasine base : 6,25 mg, Dihydroergocristine : 0,3125 mg, excipient q.s.p. 1 amp. de 2,5 ml. Boîte de 6 ampoules de 2,5 ml - Tableau C - Visa NL 7930.

Iskédyl gouttes : 90 à 120 gouttes/jour en 3 prises. Raubasine base : 0,800 g, Dihydroergocristine (méthane sulfonate) : 0,100 g, excipient q.s.p. 100 ml de solution.
Flacon de 30 ml - Tableau C - A.M.M. 305.425.5 .

Indications : « Des vertiges aux comas vasculaires »;
- troubles liés à l'insuffisance circulatoire cérébrale;
- déficits sensitivo-moteurs.

Laboratoires Pierre Fabre Fimex - 125, rue de la Faisanderie, 75116 Paris
Distributeur pour le Grand Duché du Luxembourg : Prophac-Luxembourg. Tél. 48.24.82.

Délivrance sur prescription médicale

PROPHAC - Howald · 5, Rangwé · L-2412 Howald · Téléphone 48 24 82

Légitime défense de la bouche et de la gorge

BACTERICIDE
FONGICIDE
VIRUCIDE

La déficience en myéloperoxidase: détection, délimitation des états partiels et totaux, incidence, pathologie, génétique.

DOLPHE KUTTER*, JEAN PHILIPPE HENDRIKS*, JEAN-CLAUDE NORTH**

* Centre Universitaire de Luxembourg
** Laboratoire Hôpital de la Ville d'Esch/Alzette

INTRODUCTION

Les automates hématologiques du type H*1 Technicon opèrent une première différenciation des leucocytes en opposant leur volume à leur teneur en peroxidase. Ils peuvent ainsi déceler une anomalie qui a passé plus ou moins inapercue précédemment: la déficience complète ou partielle en myéloperoxidase des granulocytes neutrophiles, décrite pour la première fois par Alius et Alius et publiée par Undritz (1) en 1953 et indépendamment par Grignaschi et coll. (2) en 1963. Les granulocytes portant cette anomalie sont en effet colorés tout à fait normalement par les colorations panoptiques classiques. Microscopiquement leur déficience n'est mise en évidence que par des réactions cytochimiques de la peroxidase.

Alors qu'un diagramme normal du H*1 Technicon (figure 1a) montre un nuage distinct correspondant aux granulocytes neutrophiles dans le quadrant supérieur droit, on observe chez le déficient total en MPO un nuage étroit et presque vertical comprimé vers la gauche dans la zone des LUC (large uncolored cells) (figure 1b), alors que le nuage correspondant aux granulocytes neutrophiles fait totalement défaut. La déficience en MPO est confirmée par une valeur très basse du MPXI (myeloperoxidase index) autour de -60 alors qu'il se situerait normalement entre -10 et +10, ainsi que de l'aspect normal du nucléogramme du canal BASO. L'instrument indique en outre l'alarme 0044. Une lame colorée au Pappenheim donne enfin une formule tout à fait normale.

La figure 1c représente un cas de déficience partielle, avec persistance d'un nuage de granulocytes neutrophiles, qui est cependant déplacé vers la gauche, pénétrant dans la zône des monocytes voire des LUC (large uncolored cells). L'alarme 0044 peut faire défaut pour les cas de déficience moins prononcée. Le MPXI se situe autour de -40.

Les automates hématologiques basés sur d'autres systèmes de détection – VCS, Sysmex – ne reconnaissent pas l'anomalie comme telle, semblent cependant remarquer la différence de structure des neutrophiles déficients en donnant des displays atypiques assortis d'alarmes (3).

La MPO est une hémoprotéine intervenant dans les fonctions de défense des neutrophiles. Il s'agit d'un hétérodimère consistant en 2 chaînes lourdes de 59 kD liées par pont disulfure à 2 chaînes légères ß de 13 et 14 kD. Un groupe hème avec un atome de fer est lié à chaque chaîne (4).

On admet généralement que la déficience totale en MPO n'entraîne pas de pathologie retentissante, mis à part une certaine prédisposition aux infections fongiques (5, 6). Cela est étonnant, vu que dans le granulocyte la MPO catalyse la réaction:

$$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{MPO} H_2O + ClO^-$$

Elle génère donc l'hypochlorite et par réaction avec des amines des chloramines qui sont des bactéricides puissants, jouant sans doute un rôle important dans les mécanismes de défense du granulocyte (4).

La littérature mentionne la possibilité d'une induction de la déficience par des médicaments, sans cependant avancer d'exemple concret [Parry et coll. (7), D'Onofrio (8)]. L'existence de telles déficiences induites par des médicaments est par contre niée par Kosanke et Schneider (9).

La distinction entre déficience totale et partielle paraît simple à première vue. A voir de près on constate cependant qu'il n'existe pas de limite nette entre ces deux formes de déficience. Il est tout aussi difficile de fixer une limite entre une déficience partielle et une myéloperoxidase normale. Les fabricants du H*1 indiquent bien une valeur de référence pour le MPXI, allant de -10 à +10, sans que l'on puisse cependant affirmer que toute valeur inférieure à -10 soit à considérer comme une déficience partielle.

BUT DU TRAVAIL

Nous avons tout d'abord tenté une classification des différents types de déficience en MPO. Pour cela il nous a fallu verifier la valeur de l' index MPXI fourni par le H*1, qui nous sert de paramètre de dépistage. Nous l'avons comparé à la teneur en MPO des granulocytes déterminée par une technique cytochimique. Cette technique préconisée par Kitahara et coll. (10) exprime la MPO sous forme de score échelonné de 0 à 4 (= teneur en peroxidase nulle, faible, moyenne, forte et très forte). Pratiqué sur 100 granulocytes neutrophiles le score total se situera entre 0 (déficience en MPO totale) et 400 (MPO maximum). Cette technique permet entre autres d'établir un histogramme de la distribution de la MPO dans les granulocytes.

Ayant trouvé une très bonne corrélation entre ce score et le MPXI, nous avons dressé un histogramme du MPXI d'une large population non sélectionnée, ceci pour définir dans la mesure du possible une population normale et pour nous rendre compte d'éventuelles populations déficientes distinctes et de l'incidence des différents degrés de déficience.

Nous avons en outre tenté de recenser un maximum de cas de déficience de tout degré, complétés dans la mesure du possible par des données cliniques – concernant en particulier des problèmes d'infections bactériennes ou fongiques – et des indications sur une éventuelle thérapeutique médicamenteuse.

Dans certains cas il nous a été possible d'examiner des membres de famille des porteurs de l'anomalie, en vue de l'éclaircissement de la transmission héréditaire, en particulier de voir si les déficiences partielles respectivement mineures pouvaient être considérées comme hétérozygotes, ce qui ne ressort pas clairement des données de la littérature (1, 7, 11, 12, 13).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Toutes les déterminations hématologiques ont été exécutées sur du sang veineux frais, prélevé sur K-EDTA. Les examens hématologiques de routine ont été pratiqués sur des appareils H*1 Technicon (Bayer Diagnostics, Bruxelles). Les frottis sanguins pour l'établissement de la formule leucocytaire classique ont été colorés au May-Grünwald/Giemsa.

Les scores MPO ont été établis sur des frottis colorés à la benzidine selon le procédé de Graham et Knoll, modifié par Undritz (14) applicant les critères proposés par Kitahara et coll. (10).

RÉSULTATS

La très bonne corrélation entre le score MPO déterminé par histochimie et le MPXI fourni par le H*1 est illustrée à la figure 2 ($r = 0.96^!$). Le MPXI constitue donc un indice valable de la teneur totale des granulocytes en MPO

La distribution des scores démontre l'existence d'une population plus ou moins homogène de granulocytes neutrophiles, tant chez les personnes déficientes que chez les contrôlés normaux (figure 3).

Les figures 4 et 5 montrent la distribution des MPXI chez 13 919 patients de routine non sélectionnés. La courbe semble à première vue confirmer les valeurs usuelles de -10 à +10 indiquées par les fabriquants du H*1. La courbe n'est cependant pas tout à fait gaussienne. Elle représente 12 626 personnes, soit 90,17% de tout le collectif. Une population légèrement déficiente se dessine à gauche de cette courbe, comprenant des valeurs entre -11 et -30. Avec 1 264 cas ce groupe représente 9,08% du collectif examiné. Nous les désignons arbitrairement comme déficiences mineures. La figure 5 montre une séparation plus nette entre ce groupe et les déficiences partielles nettement plus rares, avec des MPXI compris entre -55 et -31. Notre collectif présente 20 cas de ce type (0,14%). La figure 5 permet finalement de deviner une population de 9 déficiences totales ou subtotales (0,07%) avec des MPXI inférieurs à -55. Le total des déficiences de ce dernier type recensé dans tous les laboratoires participant à cette étude s'élève à 13 cas. Des données concernant ces cas sont résumés dans le tableau I.

Des résultats obtenus sur 2 familles sont représentés à la figure 6.

DISCUSSION

Le MPXI fourni par le H*1 nous permet de nous rendre compte d'une façon routinière de l'activité peroxidasique des granulocytes. Les pourcentages de DTS et DP ainsi détectés sont nettement supérieurs à ceux rapportés par d'autres auteurs. Ainsi Parry et coll. (7) ne trouvent que 13 cas de DTS et 13 cas de DP sur 60 000 personnes, soit une fréquence de 0,02%. Kitahara et coll. (10) rapportent une fréquence de 1 cas de DTS sur 18 000 personnes (0,006%) et 8 cas de DP sur le même collectif (0,044%). D'après les scores indiqués par ces auteurs, ce dernier groupe de 8 DP comporte sans doute des cas que nous aurions classés comme DM.

La fréquence des DTS est plus ou moins également répartie sur les deux sexes.

Nous trouvons des problèmes infectieux dans 5 cas sur 13. Dans 2 cas il s'agissait d'infections à staphylocoques gravissimes qui sont certainement en rapport avec la déficience. Un seul cas présente de problèmes de mycose cutanée. Notre série ne comporte aucun cas de cancer, ce qui est contraire aux résultats de Lanza et coll. (...) qui rapportent une forte incidence de néoplasies malignes chez les déficients complets en MPO.

Nous ne trouvons aucun cas qui nous permettrait d'affirmer une origine médicamenteuse. Dans le cas de Monsieur A. S.* traité par des anti-inflammatoires censés provoquer une déficience, nous avons retrouvé des résultats identiques 6 mois après cessation du traitement. Vu la fréquence des DP et DF nous pensons qu'elles ont été plus d'une fois attribuées - à tort! - à des médicaments.

Bien que restreints, nos résultats nous paraissent suffisants pour rejeter l'hypothèse d'une transmission autosomale récessive monogénique. Nos résultats ressemblent à ceux de Parry et coll. (7) qui rapportent des cas à myéloperoxidase normale chez des parents et des enfants de DTS. Nous attendons d'autres résultats pour affirmer l'intervention d'au moins 2 gènes déjà suggérée par Nauseef (2).

CONCLUSION

Il faudra repenser l'attitude du médecin confronté à une déficience totale ou subtotale en myéloperoxidase. L'idée de son inocuité devra en tout cas être abandonnée. Même si elle paraît dépourvue de conséquences dans la majorité des cas, d'autres cas démontrent que des conséquences graves ne sauraient être exclues. Il est possible qu'une attention accrue rendra cette déficience - jusqu'ici plutôt ignorée - responsable d'un plus grand nombre d'incidents infectieux.

LITTÉRATURE

1. Undritz E. - Abstracts 7th Europ. Congr. Haematol., London 1959.

2. Grignaschi V. J., Sperperato A. M., Echeverry M. J., Macario A. J. L. - Rev. Asoc. Med. Argent. 77, 218-221 (1963).

3. Kutter D., Missenard Ch., Thix j. - Bull. Soc. Lux. Biol. Clin. 13, 208-213 (1992)

4. Nauseef W. M. - Blood 73, 290-295 (1989)

5. Lehrer R. I., Cline M. J. - J. Clin. Invest. 48, 1478-1488 (1969).

6. Moosmann K., Bojanovsky A. - Mschr. Kinderheilk. 123, 408-409 (1975)

7. Parry M. F., Root R. K., Metcalf J. A., Delaney K. K., Kaplow L. S., Richar W. J. - Annals of Internal Medicine 95, 293-301 (1981)

8. D'Onofrio G. - Technicon Intern. Coll. on Laboratory Hematology. Paris 1988

9. Kosanke W., Schneider S. - Blutbild-Atlas. Bayer Diagnostics Editors 1992

10. Kitahara M., Simonian Y., Eyre H.J. – J. Lab. Clin. Med. 93, 232-237 (1979.

11. Kitahara M., Eyre H. J., Simonian Y., Atkin C. L., Hasstedt S. J. – Blood 57, 888-893 (1981).

12. Larrocha C. Fernandez de Castro M., Fontan G., Viloria A., Fernandez-Chacon J. L., Jimenez C. – Scand J. Hematol. 29, 389-397 (1982)

13. Cech P., Papathanassiou A., Boreux G., Roth P., Miescher P. A. – Blood 53, 403-411 (1979)

14. Undritz E., Hämatologische Tafeln Sandoz. Basel 1952.

15. Cité par d'Onofrio (8)

Tableau I: Relevé des cas de déficience en MPO totale et subtotale

Patient	Sexe	MPXI	Renseignements cliniques	Médicaments
J. R.	f	-60.1	Problèmes psychiques	ø
D. D.	m	-58.1	Septicémie sévère avec ostéite nécessitant une greffe	Antibiotiques
S. D.	f	-61.6	s. p. (soeur de D. D.)	ø
A. B.	m	-62.0	Tonsillectomie pour angines récidivantes	ø
A. H.	f	-60.6	Bronchite chronique	?
G. T.	m	-62.2	Cystites fréquentes	ø
P. N.	m	-62.0	Infection à staphylocoques gravissime lors de la pose d'un pace-maker	ø
B. N.	m	-56.0	s. p. (neveu de P. N.)	ø
E. T.	f	-63.5	Démence sénile	ø
H. S.	f	-62.2	Dépression. Episodes de mycose cutanée	Antidépressifs
A. S.	m	-61.0	Arthralgies	Antiinflammatoires non steroidiques*
R. G.	m	-62.2	Problèmes cardiaques	?
D. T.	f	-56.2	Enceinte s. p.	ø

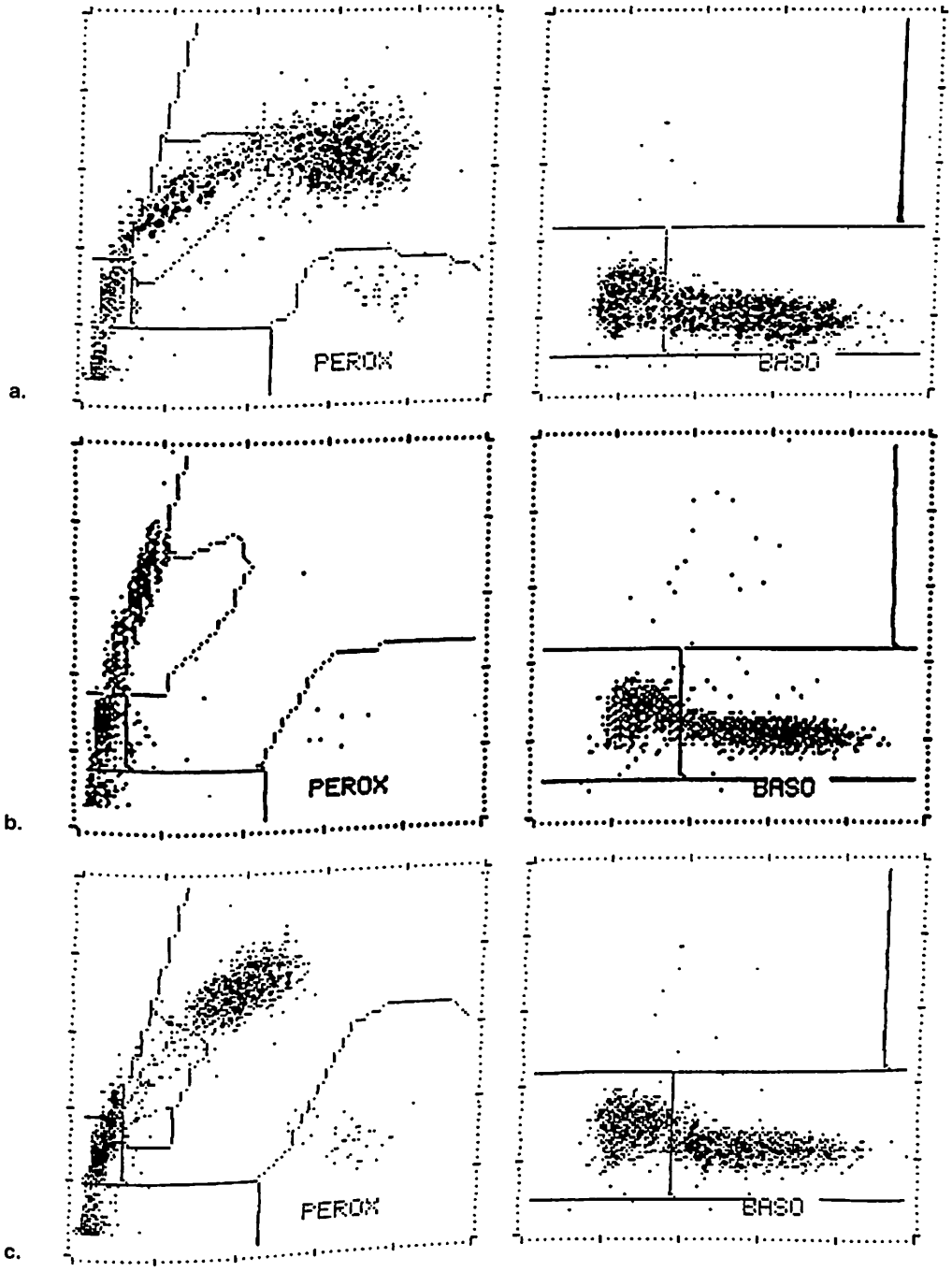


*Figure 1. Leukograms edited by H*1: a) Normal control*
b) Total myeloperoxidase deficiency
c) Partial myeloperoxidase deficiency

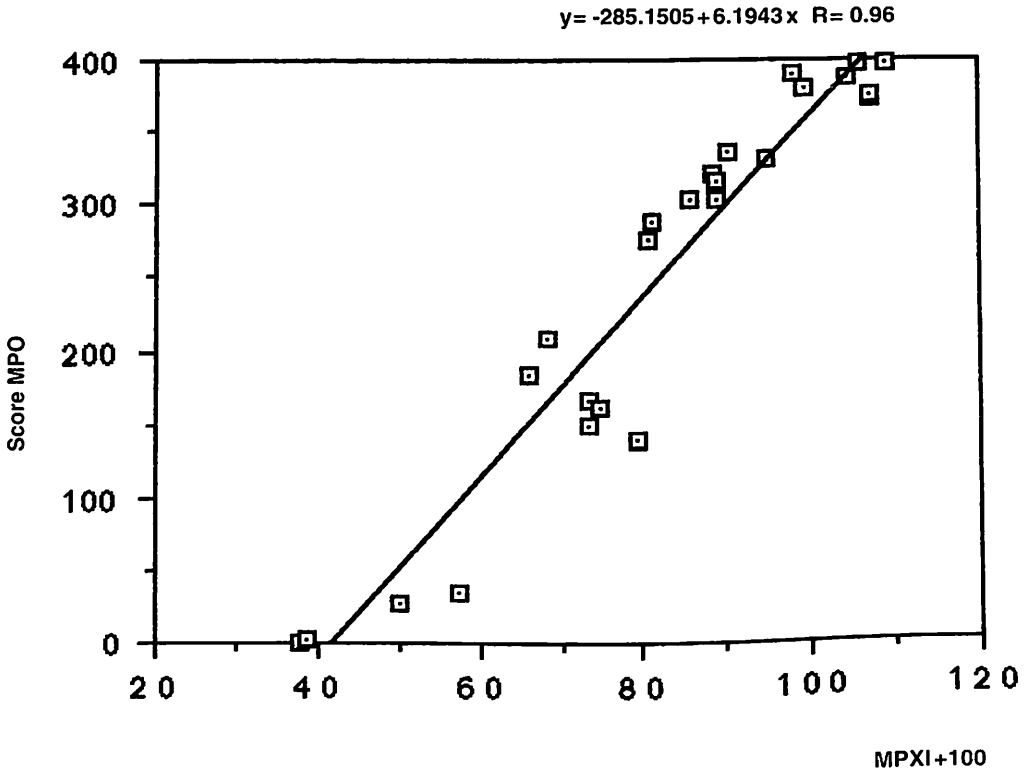


Figure 2. Corrélation entre le MPXI et le score en myéloperoxidase déterminé par voie cytochimique

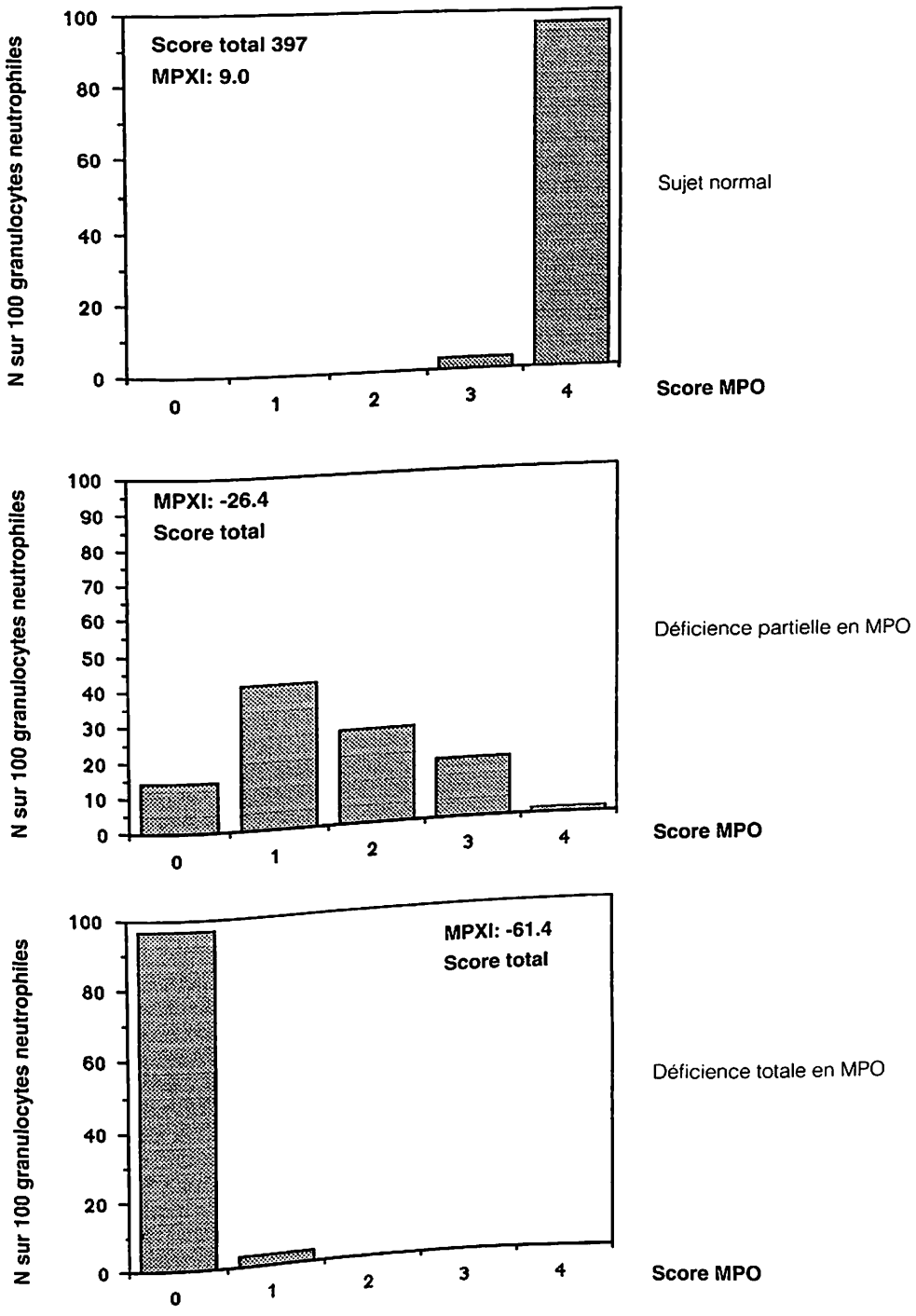


Figure 3. Répartition des scores en MPO obtenus par cytochimie

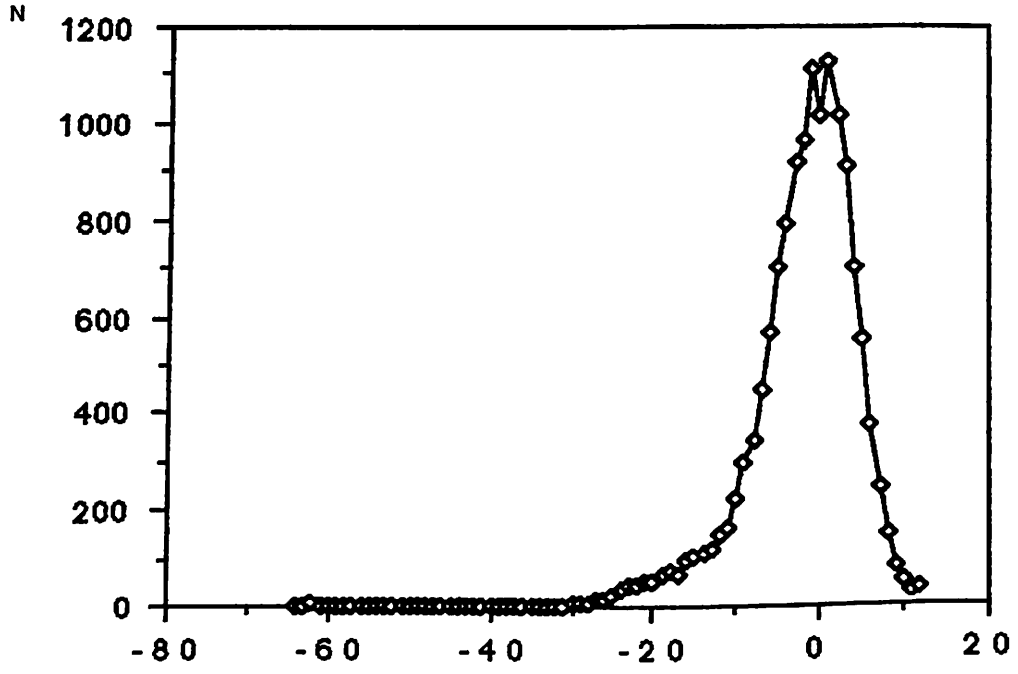


Figure 4. Diagramme de distribution des MPXI pour 13 919 personnes non sélectionnées

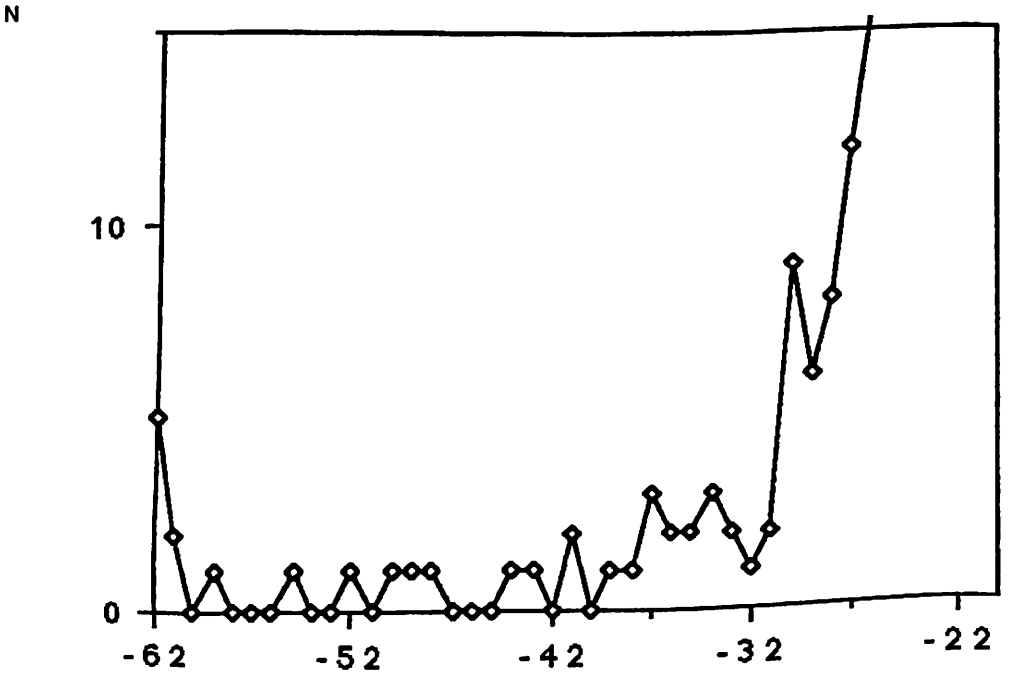


Figure 5. Agrandissement de la zône des déficiences majeures de la figure 4

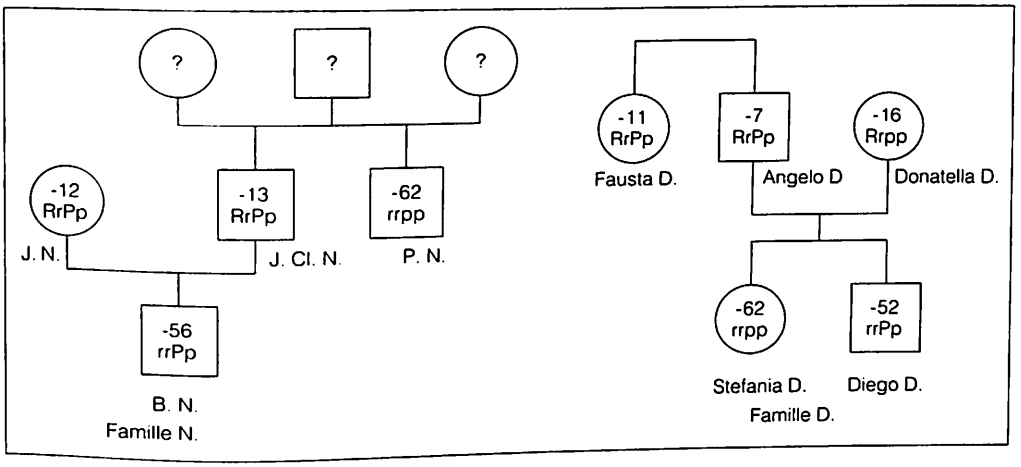
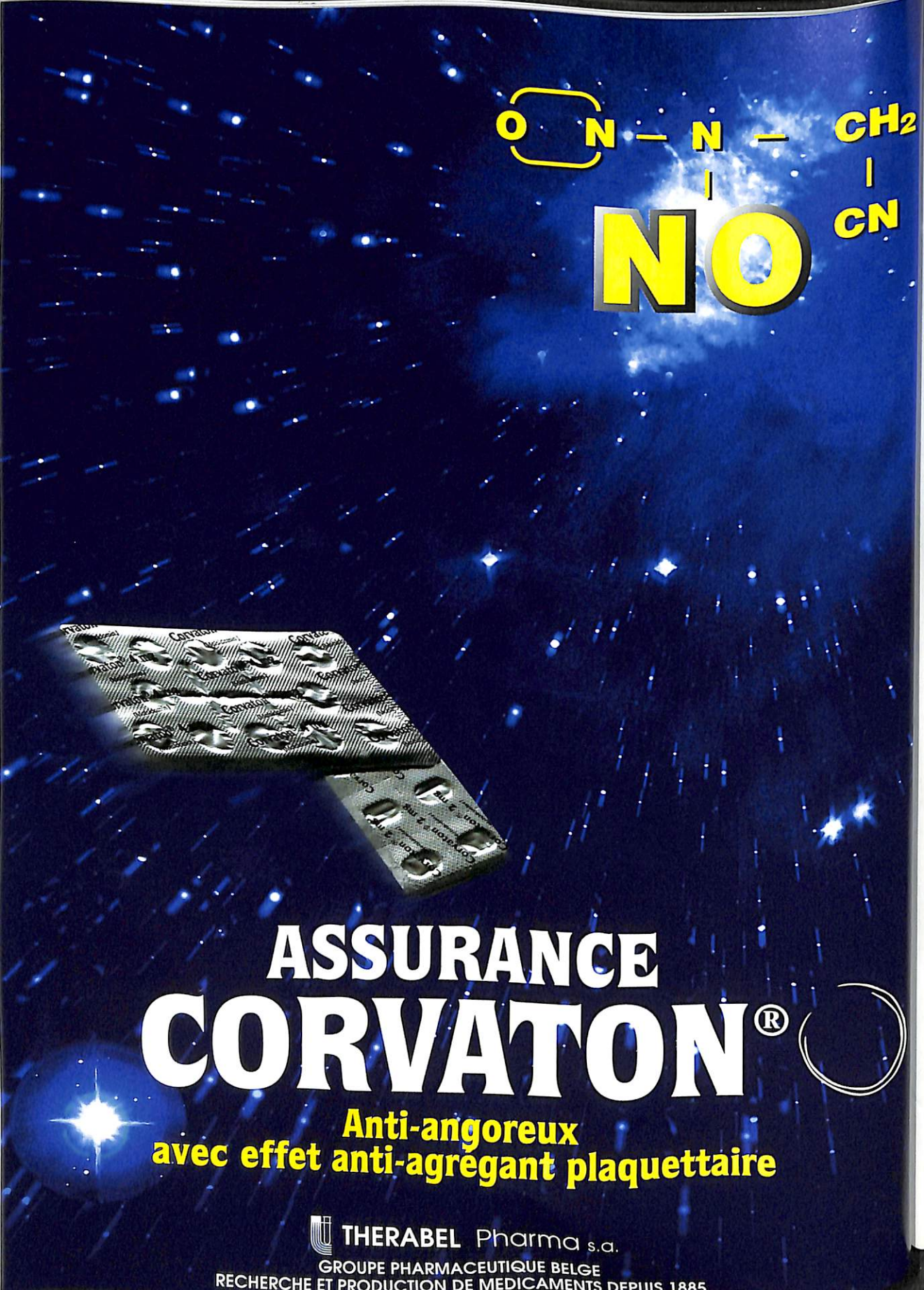


Figure 6. Etude de 2 familles comportant un membre totalement déficient en MPO. Les chiffres représentent le MPXI. Les lettres R, r, P, p sont une suggestion pour une transmission bigénique de l'anomalie


O
N
N
CH2
CN
NO
ASSURANCE
CORVATON®
Anti-angoreux
avec effet anti-agrégant plaquettaire
THERABEL Pharma s.a.
GROUPE PHARMACEUTIQUE BELGE
RECHERCHE ET PRODUCTION DE MEDICAMENTS DEPUIS 1885

Le Dr Félicien M. Steichen, ou: Un itinéraire exemplaire, du «Kolle'sch» de Luxembourg au Medical College de New York

Raymond Schaus
30, bd d'Avranches
L-1160 LUXEMBOURG

En 1961, le Dr F. M. Steichen devint, pour un temps trop court, membre du conseil d'administration de la Société des Sciences médicales du Grand-Duché de Luxembourg. Comme on le verra, ce n'est pas son seul, ni même son principal titre de gloire! L'honneur a été – et reste – pour nous, c'est-à-dire ses confrères de sa génération, et l'ensemble de notre Société savante.

Le 25 mars 1993, une chaire de chirurgie portant son nom a été inaugurée au New York Medical College. L'événement est étroitement lié au démarrage, dans les murs du St. Agnes Hospital de New York, de l'Institute for Minimally Invasive Surgery, consacré a la chirurgie vidéo-endoscopique. Il en a été l'instigateur, et en est le premier directeur.

Sa carriere est au plus brillant point d'incandescence.

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales, fidèle à sa mission qui est aussi d'être un mémorial au fil des années, se doit de se faire l'écho de ces circonstances peu communes. Les médias ont agi avec leur efficacité professionnelle. A juste titre soucieux d'éviter la tour d'ivoire, ils ont même montré sur le petit écran, à tout le Luxembourg (et aux populations alentour), le professeur de chirurgie sciant allègrement un arbre dans sa belle propriété de Larchmont, New York, au bord du Long Island Sound qui est un bras de l'Océan Atlantique. Notre illustre compatriote manie toutes les lames tranchantes avec un égal bonheur.

Biographie, certes non, hagiographie, moins encore, ces modestes lignes ne prétendent qu'à esquisser un itineraire qui laisse deviner l'infinité des petits et la multitude des grands pas ayant conduit de l'enseignement secondaire subi au «Kolle'sch» (Athenée) de Luxembourg, à l'enseignement universitaire dispensé au New York Medical College (Faculté de médecine).

En accompagnant pendant quelques instants ce cheminement, cette ascension, le lecteur pourra respirer l'air des cîmes.

Les années d'apprentissage commencent au Cours Superieurs de Luxembourg (1946-1947), se poursuivent à la Faculte de médecine de Lausanne, puis à Lakewood, Ohio. La formation en chirurgie a pour théâtre la Johns Hopkins University School of Medicine (Johns Hopkins Hospital et City Hospitals, Baltimore). Elle aboutit à une double spécialisation (Boards), en chirurgie générale et en chirurgie thoracique. A ne pas oublier, pour rien au monde, le «Doctorat en médecine, chirurgie et accouchement» signifiant l'aval obligatoire du jury luxembourgeois de l'époque, ni les examens exigés pour l'exercice de la médecine dans l'Etat du Maryland, l'Etat de New York et l'Etat de Pennsylvanie (State Boards).

En 1963, c'est le saut de Baltimore à l'Albert Einstein College of Medicine de New York (Associate in Surgery, puis Assistant Professor, ensuite Associate Professor of Surgery). En 1970, le Dr Steichen se retrouve Associate. Professor of Surgery à l'Université de Pittsburgh, et finalement, à partir de 1978, de retour à New York, Professor of Surgery, New York Medical College.

Au long de sa carrière et à des epoques successives, il prête son concours à bien des hôpitaux satellites de ses principaux ports d'attache. On le voit au Lincoln Hospital de New York (Assistant Director of Surgery; Director of Professional Services, Emergency Department); au Bronx Municipal Hospital Center, New York (Attending Thoracic Surgeon); au Montefiore Hospital, University Health Center, Pittsburgh (Associate Surgeon-in-Chief); au Veterans' Administration Hospital, University Center, Pittsburgh (Chief, Surgical Services); au Children's Hospital, University Health Center, Pittsburgh (Active Staff Member) ; au Presbyterian University Hospital, Pittsburgh (Active Staff Member); au Lenox Hill Hospital, New York (Director of Surgery); au St. Agnes Hospital, White Plains, New York (Attending Surgeon); au Westchester County Medical Center, Valhalla, New York (Attending Surgeon); au Doctors' Hospital, New York (Attending Surgeon).

S'intercalent quelques intermèdes européens: à la Clinique du Dr Bohler, Luxembourg (1961-1962); au U.S. Air Force Hospital, Wiesbaden (1962-1963): à l'Hôpital Cantonal de Genève, département de chirurgie cardio-vasculaire, comme Professeur invité de l'Université de Genève (1969-1970).

Les honneurs ne lui ont pas été mesurés. L'un de ceux auxquels il tient le plus est la «Mayor's 1986 Liberty Medal», créée lors des fêtes de l'indépendance par Ed. I. Koch, maire de New York, pour distinguer 200 personnalités immigrées aux mérites exceptionnels.

Quand le Dr Steichen dépose le bistouri, il se précipite sur sa plume et chausse les bottes d'un auteur scientifique prolifique. De l'admiration ou de la perplexité, on ne sait laquelle l'emporte devant son imposante bibliographie, aussi impossible à citer in extenso qu'a résumer: 101 articles sur les sujets chirurgicaux les plus divers , 24 chapitres dans des traités de chirurgie; 3 monographies; 10 livres écrits en collaboration avec la plupart du temps 1 ou 2 co-auteurs. S'y ajoutent 46 conférences et présentations dans plusieurs pays et 32 films scientifiques. Ce qui émerge dans cette production de géant, ce sont avant tout sa contribution capitale à la technique des sutures mécaniques, et le travail réalisé en commun avec son maître, le regretté Professeur Mark M. Ravitch, dans une collaboration intime et combien féconde, qu'il qualifie lui-même de «relation de père à fils».

Il a publié, entre autres, sur la traumatologie du thorax, de l'abdomen et de la moelle épinière; la chirurgie de la tête et du cou ; la chirurgie du myocarde et des coronaires; la chirurgie artérielle périphérique; la chirurgie de l'oesophage, de l'estomac, du colon et du rectum; la chirurgie hépato-biliaire; la chirurgie pédiatrique. Notre Bulletin de la Société des Sciences médicales n'est pas absent de la longue liste de références.

D'une énumération de 26 sociétés savantes dont il fait partie, extrayons p. ex. l'American College of Surgeons, l'American Surgical Association, l'American Thoracic Society, le General Thoracic Surgery Club, la Society of Head and Neck Surgeons, la British Association of Paedriatric Surgery, l'Association Française de Chirurgie, la Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, la Société Internationale de Chirurgie, l'Association Européenne de Chirurgie Viscérale. Il est membre de plusieurs comités de rédaction.

A propos de l'évolution de la chirurgie, le professeur H. W. Schreiber, de Hambourg, écrivait en septembre 1993: «Die Chirurgie ist derzeit an einer wichtigen zukunftsträchtigen Wegekreuzung; wir müssen den richtigen Weg finden. Herr Steichen ist dabei ein anerkannter Schrittmacher!»

Ce tableau resterait incomplet si nous ne quittions un moment les hauteurs de l'art chirurgical et les rigueurs de la vie professionnelle.

L'habituelle sobriété verbale du Dr Steichen fait place au lyrisme quand il se met à chanter les charmes de la plus petite de ses deux patries, son pays natal. Nulle part ailleurs, prétend-il, les forêts n'ont cette qualité de lumière quand le soleil couchant fait s'allonger l'ombre des arbres. Il écrit: «. . . a pleasant human and natural environment that favors visits by neighbours and friends the world over . . . the countryside can vary from gentle fields to rolling hills . . . Rivers meander through valleys . . . The natural contour of the land favored the construction of fortified castles . . . sleepy villages . . . bustling towns and small cities . . . flowers alternate with green lawns and wooded areas . . .» (Postface du programme du Second European Congress of Viscero-Synthesis, Luxembourg, 1992).

De ses origines luxembourgeoises, il dit encore: «Nous avons reçu, en dépit des limites d'un milieu ramassé sur lui-même, une éducation multiculturelle . . . un énorme avantage lié à la condition luxembourgeoise . . .»

Quelques autres coups de crayon s'imposent pour étoffer cette ébauche de portrait: modestie et sincérité (à propos des articles de presse et de l'émission télévisée qui lui étaient consacrés récemment: «Toute cette agitation m'a étonné, touché, et je dois dire, m'a causé énormément de plaisir . . .»); sens de l'humour; culte de l'amitié dont le champ d'action a les dimensions de la planète. Quand un bon ami en détresse a besoin de lui, il plante tout là, et accourt.

Son épouse Michèle lui a appris à aimer la Bretagne, autre vieille terre d'implantation du peuple européen, en même temps que France «profonde». Ses enfants sont citoyens du monde.

Je me rappelle les confidences de plus d'un Européen devenu Américain: tous, ils gardent la nostalgie du Vieux Continent, mais ne lésinent pas pour autant sur leur loyauté à l'égard des Etats-Unis, dont ils se veulent et se sentent citoyens à part entière, sans restriction, fût-elle mentale. Ils ont l'expérience de deux mondes assez différents l'un de l'autre, en ont vécu et mesuré les avantages et les inconvénients respectifs, ce qui leur confère une culture propre à arrondir les angles. Ils gardent beaucoup d'affection pour leur terre natale, sont profondément respectueux de leurs racines, alors que leur patrie d'élection leur inspire reconnaissance et fierté. Leur fidélité est sincèrement partagée entre les deux pôles qui commandent les lignes de force de leur destin. On ne commettra pas l'indiscrétion de pousser la porte de leur for intérieur pour essayer de connaître le dosage exact.

Il arrive – exceptionnellement – que se trouve parmi eux un grand Américain qui est aussi un grand Luxembourgeois.

Deux jambes pour marcher, deux yeux pour voir, deux oreilles pour entendre, Duovent pour respirer.

Duovent® BRONCHODILATATEUR A DOUBLE ACTION POUR UNE EFFICACITE OPTIMALE.

BOEHRINGER INGELHEIM

M.C.B.

SP9 B fr.

un produit issu de notre recherche

Duovent® aérosol doseur

fenoterol + ipratropium
le bronchodilatateur à double action

Composition
Une bouffée contient 0,1 mg de bromhydrate de fenoterol et 0,04 mg de bromure d'ipratropium.

Propriétés
Le fenoterol est un bronchospasmolytique puissant stimulant les recepteurs bêta-2-adrénergiques. Il agit sélectivement au niveau de la musculature bronchique et utérine. Ses effets cardio-vasculaires sont faibles. De plus, le fenoterol stimule le transport mucociliaire et exerce un effet anti-allergique. En inhalation par aérosol-doseur (Berotec®), la dose unitaire recommandée est de 0,2 mg (c'est-à-dire une bouffée).
L'ipratropium est un bronchospasmolytique à effet parasympathicolytique qui inhibe la bronchoconstriction réflexe induite par le vague ; contrairement à l'atropine, l'ipratropium n'agit pas au niveau du système nerveux central, du fait de la présence dans sa structure chimique d'un groupement ammonium quaternaire. Par inhalation, une très faible dose suffit pour relâcher la musculature bronchique (la dose unitaire délivrée par l'aérosol-doseur d'Atrovent® est de 0,02 mg et la dose recommandée (en 1 fois) est de 0,04 mg) ; une telle dose n'induit pas d'effets secondaires systémiques de type anticholinergique tels que sécheresse buccale ou troubles de l'accommodation visuelle ; par ailleurs, elle est sans influence sur la sécrétion bronchique et la fonction mucociliaire. D'autre part, lorsqu'on en accroît les doses, l'ipratropium dispose encore d'une marge de sécurité particulièrement étendue.
Le Duovent associe le fenoterol et l'ipratropium.
Grâce à leur mode d'action différent, chacun des composants exerce un effet complémentaire.
En pathologie bronchique, il en résulte un élargissement du spectre thérapeutique de la médication et une diminution du taux de non-répondeurs à chacune des composantes. En effet, le bronchospasme peut être influencé quel qu'en soit le mécanisme : sympathique ou para-sympathique, allergique ou non,...
La présence de fenoterol se traduit par une entrée en action immédiate de l'effet bronchodilatateur, qui apparaîtrait plus lentement sous ipratropium seul.
La durée de l'effet thérapeutique varie entre 4 et 8 heures, en fonction du degré de sévérité des bronchospasmes.
Des études de pharmacologie animale ont montré que le rapport optimal des 2 drogues dans l'association est de 2,5 pour le fenoterol et de 1 pour l'ipratropium.
L'aerosol-doseur de Duovent délivre par bouffée : 0,100 mg de fenoterol et 0,040 mg d'ipratropium.
Ainsi, l'adjonction d'ipratropium au fenoterol permet une réduction de moitié du dosage du fenoterol habituellement admis, tout en garantissant le maintien d'un effet thérapeutique au moins équivalent.
Il en résulte aussi une diminution de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires du fenoterol.

Indications
- Traitement ou prévention du bronchospasme dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses.
- Pré-traitement (ouverture des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, de cromoglycate disodique ou de dérivés de la théophylline.

Contre-indications
Thyréotoxicose.
Sténose hypertrophique idiopathique subaortique.
Hypertrophie prostatique.

Précautions particulières
On utilisera le Duovent avec prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarythmies. On évitera la prescription simultanée d'autres substances sympathicomimétiques.

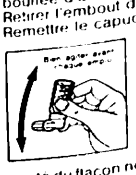
Utilisation au cours de la grossesse
Bien qu'aucun effet délétère ne soit apparu chez l'animal, on évitera par principe d'administrer le Duovent durant les trois premiers mois de la grossesse.
Au cours de la période précédant immédiatement l'accouchement, il convient de tenir compte du fait que le fenoterol exerce également un effet tocolytique.

Effets secondaires
Au dosage recommandé, on ne constate qu'exceptionnellement des effets secondaires de type sympathicomimétique et pratiquement aucun effet secondaire de nature anticholinergique.
A dose élevée, ou chez des patients présentant une sensibilité particulière aux sympathicomimétiques, on pourra observer des tremblements digitaux, des palpitations ou de l'agitation.
Rarement, on voit survenir à titre de réaction locale, une sécheresse buccale ou, en cas de projection dans les yeux, des troubles modérés et réversibles de l'accommodation visuelle.

Surdosage et antidote
En cas d'intoxication par une dose massive, les symptômes principaux de surdosage sont essentiellement de caractère sympathicomimétique. On administrera dès lors en tant qu'antidote spécifique une substance bêta-lytique. Dans ce cas, il faut toutefois prendre en considération l'éventualité d'une aggravation de l'obstruction bronchique chez des patients souffrant d'une affection bronchospastique.

Posologie
Adultes et enfants au dessus de 6 ans : 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes. L'inhalation d'une telle dose peut être pratiquée à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne. On ne dépassera pas une dose totale de 6 doubles bouffées, réparties sur 24 heures. Comme dose d'entretien moyenne, on administrera 1 ou 2 bouffées 3 à 4 fois par jour.
L'administration aux enfants se fera sous la surveillance d'un adulte.

Mode d'emploi
1 Enlever le capuchon de protection de l'embout plastique
2 Agiter l'appareil (voir schéma) avant chaque emploi
3 Prendre l'appareil entre deux doigts, l'index sur le fond de la cartouche en aluminium et le pouce sur l'embout. La flèche de l'étiquette est ainsi dirigée vers le haut
4 Expirer à fond
5 Serrer l'embout plastique avec les lèvres (voir schéma)
6 Inspirer par la bouche le plus profondément possible tout en exerçant une pression sur le fond en aluminium de l'appareil : il y a libération d'une bouffée d'aérosol. Retenir la respiration quelques secondes
7 Retirer l'embout de la bouche, puis expirer lentement
8 Remettre le capuchon de protection



L'opacité du flacon ne permet pas de contrôler le niveau du liquide. Aussi faut-il l'agiter pour en vérifier la présence. Dès qu'il paraît vide, la soupape peut encore fonctionner efficacement une dizaine de fois.
L'embout buccal doit être conservé dans un parfait état de propreté. Il peut être nettoyé facilement à l'eau chaude savonneuse et rincé à l'eau claire.
L'aérosol-doseur de Duovent est sous pression : il ne peut être ouvert avec violence ni exposé à des températures supérieures à 50 °C.

Présentation
Aérosol-doseur : cartouche avec embout buccal contenant 30 mg de fenoterol et 12 mg de bromure d'ipratropium (300 doses).

Validité
3 ans.

Formule
(8*R*)-3*α* hydroxy-8-isopropyl-1*α*H,5*α*H-tropaniumbromid (±)-tropasmono-hydras 0,012 g, 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[[1-(4-hydroxybenzyl)-aethyl]-amino]-aethanol-hydrobromid 0,03 g, Sorbitan-trioleas, Monofluortrichloro-methan, Difluordichlormethan, Tetrafluordichloraethan q.s. pro 15 ml.
(= 300 bouffées dosées)

Boehringer Ingelheim

n.v. Boehringer Ingelheim s.a.
Vesalius Science Park
Avenue Ariane 16
1200 Bruxelles – Tél. : 02/773 33 11

Compte rendu de l'Assemblée Générale du 31.3.1993

Le président se félicite du succès des séances de présentation qui ont attiré aussi ce soir de nombreux membres et il relève la présence du président honoraire Raymond Schaus et du secrétaire général honoraire Jean Neuen. Pour cette raison il compte réduire la partie administrative à un minimum. Il constate avec satisfaction que le nombre des membres de la société continue à augmenter et s'élève à 951 dont 878 ont versé leur cotisation en 1992.

Ont été rayés par décision du comité les membres qui n'ont pas payé leur cotisation pour les années 91 et 92: 10 médecins, 1 médecin dentiste, 3 médecins vétérinaires, 5 pharmaciens et un biologiste, ce qui fait un total de 20. Cette année il n'y a pas eu d'augmentation de cotisation qui s'élève donc à 800 francs. La dernière augmentation remonte à l'année 1986. Nous avons eu 33 demandes d'adhésion dont 20 médecins, 4 médecins vétérinaires et 9 pharmaciens.

Le président remercie les ministres de la Santé et de la Culture pour leurs subsides. Il exprime aussi sa reconnaissance à tous les collègues du conseil d'administration pour leur aide efficace et souligne la bonne collaboration avec le secrétaire général Dr Mathias Schroeder et son adjoint Monsieur Albert Michels.

Ensuite il fait le relevé des réunions scientifiques au cours de l'année 1992 qui a de nouveau été impressionnant avec un nombre de 36 comprenant la séance de communication et aussi les conférences organisées en collaboration avec l'Union Nationale des Pharmaciens Luxembourgeois, deux symposiums ensemble avec la Société Luxembourgeoise de Pédiatrie de même qu'un symposium sur la douleur sous le patronage du Ministère de la Santé, plusieurs conférences en collaboration avec le Centre Hospitalier, celle en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Médecine Esthétique et la Société Luxembourgeoise de Chirurgie Plastique et surtout trois conférences en col-

*laboration avec le Syndicat National des Mé*decins Vétérinaires organisées avec brillance par notre vice-président à l'occasion du 200e anniversaire de leur association. De même il regrette que la conférence sur l'oligothérapie ait été un échec mais il désapprouve la réaction démesurée du président du Collège Médical à l'égard de notre membre-pharmacien Marc Bruck qui rencontre l'approbation unanime de notre conseil d'administration. Il regrette aussi que la collaboration avec l'ALFORMEC ne soit pas exemplaire comme l'a prouvé le chevauchement récent de conférences, mais il espère que la présence au sein de notre comité d'un membre coopté de l'ALFORMEC va remédier à cet état de choses. Il remercie tous les membres du conseil d'administration de leur excellente collaboration pour céder ensuite la parole au secrétaire général et trésorier. Celui-ci souligne l'état sain de nos finances en donnant un aperçu sur les recettes et les dépenses au cours de l'exercice 1992.

Ci-joint le relevé des réunions scientifiques qui vont dorénavant être dénommées soit réunions d'enseignement post-universitaire, soit séances de formation médicale continue post-universitaire.

H. Metz, président

Luxembourg

VIGNETTE HISTORIQUE
BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES

LE TRAITEMENT DE MALADIES ANIMALES AU LUXEMBOURG pendant le XVIII[e] siècle

Georges THEVES

Administration des Services Vétérinaires, Luxembourg

RESUMÉ: L'auteur rappelle à l'aide de documents conservés aux Archives et à la Bibliothèque nationales du Grand-Duché de Luxembourg quelques aspects de la médecine des animaux pratiquée au pays de Luxembourg pendant le XVIII[e] siècle.

Le Luxembourg, au carrefour de deux grandes cultures, en a assimilé de nombreux éléments pour en distiller un cru du terroir parfois bien particulier. Il en est ainsi également de l'art de guérir les animaux. C'est cet alliage de recettes de la médecine populaire, des maréchaux et des premiers «artistes vétérinaires» ainsi que les premières mesures sanitaires contre les épizooties appliquées au Luxembourg que nous allons essayer d'illustrer.

LA MÉDECINE POPULAIRE ET DES MARÉCHAUX

Les remèdes de bonne fame – de bonne renommée – (d'aucuns, critiques sévères, préfèrent les qualifier de «remèdes de bonne femme») et les traitements par les maréchaux étaient essentiellement transmis par voie orale dans une société rurale en bonne partie illettrée et dont les moyens de communication étaient restreints. Nos archives conservent cependant quelques manuscrits qui étaient jalousement gardés par certaines familles.

Sébastien-François de Blanchart (1674-1752), châtelain d'Habay-la-Neuve près d'Arlon, nous a laissé un important recueil de remèdes dont le manuscrit se trouve aux Archives de la Section historique de l'Institut grand-ducal[3]. Ce recueil nous fournit de précieuses indications sur cette médecine exercée à la ferme par les propriétaires d'animaux malades ou bien par une voisine versée dans cet art.

Contre les enflures chez l'homme et les animaux Blanchart suggérait d'utiliser une infusion de feuilles de sauge dans du vinaigre, de la bière ou de l'eau[9].

Une véritable panacée: le frêne dont on pouvait utiliser «les feuilles, les cendres, le raclure, la sève, l'écorce, la graine, l'huile, le jus, même l'eau qui en est distillée au bain-marie. Le frêne pouvait être employé pour toutes sortes de plaies, contre les brûlures, [...], la lassitude des boeufs, des chiens et autres animaux. On s'en servait pour les chevaux blessés au garrot [...]; dans ce cas il fallait sitôt que l'on s'en apercevait, frotter la partie en descendant, soir et matin, avec du bois de frêne»[11].

Les extraits de frêne contiennent des tannins, des huiles essentielles, de la vitamine C, de l'acide malique et du mannitol. Ils sont, selon leur origine et leur préparation, employés comme astringents, diurétiques, laxatifs, sudorifiques et stimulants.

Contre le mal des yeux, il recommandait l'emploi de la pierre d'hirondelle: «Au commencement de l'automne, pendant la croissance de la lune, ouvrez le ventre d'une hirondelle, vous y trouverez une pierre dénommée hirundinarius lapis»[3]. Une méthode plus cruelle consistait à forcer l'hirondelle à apporter la fameuse pierre en écrasant les yeux de ses jeunes encore au nid[9].

Contre les vers: «Attrapez une taupe vivante au mois de mai, saignez la de la main droite, étendre le sang sur une feuille de papier et en mettre pendant neuf jours dans la nourriture - infaillible»[3].

Un remède contre le farcin, la forme cutanée de la morve équine: «Prendre de la graisse (à lubrifier les essieux d'un chariot de ferme), un oeuf, du sel, de la suie de cheminée et un peu de miel, en faire une pommade et l'appliquer avec un morceau de toile de lin»[9].

•

Lorsqu'une bête souffrait de crapaud (inflammation chronique exsudative et végétante de la membrane tégumentaire sous-cornée du sabot) à la fin du XVIII[e] siècle on faisait bouillir de la verge d'or dans de l'urine. Après avoir enlevé les herbes de la décoction, il fallait y dissoudre pour un sol du vitriol bleu (sulfate de cuivre) et appliquer ce liquide sur les lésions[6].

La verge d'or - Solidago virgaurea L. - contient entre autres des tannins et elle est riche en flavonoïdes dont l'effet astringent et l'action anti-oedémateuse combinés à celui du sulfate de cuivre avait certainement une action favorable sur le suintement inflammatoire accompagnant les lésions du crapaud.

Le prolapsus de l'utérus chez la vache était traité de la façon suivante: Bouillir du fer rouillé et des semences de carottes dans du vinaigre de pomme et faire avaler ce jus. Dissoudre un pot en terre cuite finement broyé dans de l'eau de vie et en enduire l'utérus qu'on repose ensuite[4].

A une bête bovine qui avait cessé de ruminer on faisait avaler de la viande de boeuf salée. A une autre, souffrant d'hématurie, on faisait ingurgiter une poignée de sel diluée dans 3 verres d'eau. Un quart d'heure plus tard, on l'obligeait à avaler 3 oeufs avec la coque. Et l'auteur de cette recette ajoute sans hésitation et avec confiance: «Es wird hellfen» (Cela aidera)[7].

Pour guérir les seimes (fissure de la paroi) du sabot, les paysans de la région de Dudelange avaient l'habitude, et cela encore au début de ce siècle, de recouvrir la stalle du cheval d'une couche de terre glaise telle que le sabot malade s'y enfonçait entièrement. Après six semaines l'animal était guéri[7].

Ces mêmes paysans s'attaquaient au rouget du porc en faisant avaler aux porcs malades un mélange d'eau, d'eau-de-vie et de poudre noire[7].

• • •

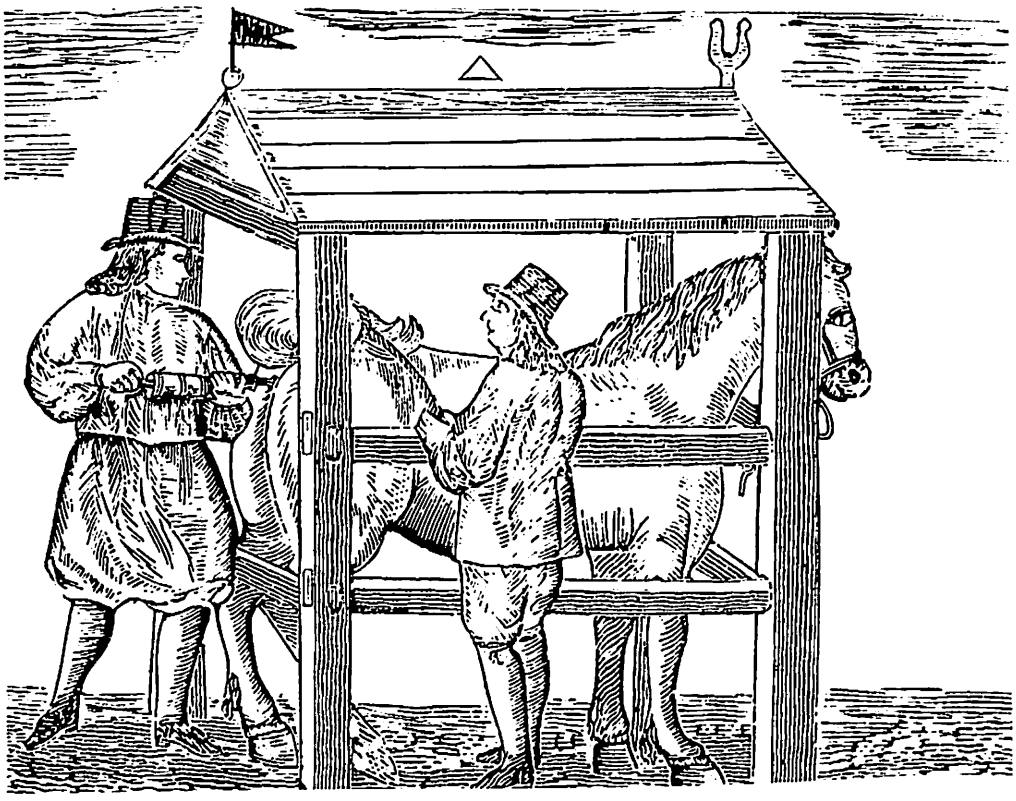
Depuis le Moyen Age il appartenait aux maréchaux non seulement de ferrer les chevaux mais également de soigner leurs blessures et de leur administrer des médicaments. Les siècles suivants virent paraître de nombreux compendiums de médecine du cheval à l'instar de celui de maître Albrant, maréchal de l'empereur Frédéric II (1194-1250) qui avait rédigé un «Roßarztneibüchlein» (cahier de médecine des chevaux) au cours de la première moitié du XIII[e] siècle.

La Section de Linguistique, de Folklore et de Toponymie de l'Institut Grand-Ducal de Luxembourg conserve un de ces compendiums réunissant tout un héritage de la médecine du cheval pratiquée par les maréchaux à travers les siècles. Ce «Roßarztney büchlein» a été rédigé par le maréchal Frantz Petitier de Folschette en 1783[10].

Dans la suite nous allons essayer de donner un bref aperçu des maladies traitées par le maréchal habitant le Luxembourg et des médicaments dont il a recommandé l'usage.

En cas d'atteinte grave par la gourme (inflammation catarrhale des voies respiratoires supérieures avec abcédation des ganglions sous-glossiens), faire fondre un morceau de beurre de la grosseur d'un oeuf dans un demi-verre d'huile et un verre de vinaigre de pomme. A donner au cheval le matin à jeun.

Au XVIIIe siècle le traitement des maladies du cheval par les maréchaux-ferrants s'accompagnait de nombreux effets indésirables. Bracken: Farriery Improved, 1737 (In: Smithcors, J. F. – Evolution of the Veterinary Art, 1957).



Le clystère chez le cheval. Winter, G. S. : Hippiater Expertus, Nuremberg, 1678 (In: Smithcors, J. F. – Evolution of the Veterinary Art, 1957).

[...] Il est recommandé de mélanger des graines de moutarde ou l'herbe d'arnica, tonifiantes et antiseptiques, à la ration d'avoine.

Contre l'échauffement du cheval: Faire macérer 2 à 3 oeufs dans un quart de litre de vinaigre de pomme. Si le vinaigre est assez fort, il parvient à en dissoudre les coques. Ecraser ensuite les oeufs dans le vinaigre en y ajoutant une charge de poudre à canon. A donner le matin à jeun. Et Petitier d'ajouter: «Ce breuvage paraît bien simple mais il vaut bien d'autres plus chers».

Contre le farcin: D'abord rincer le sang du cheval avec la potion ci-dessus. Le jour suivant ou le 3e jour: Prendre l'écorce de jeunes chênes et les faire bouillir dans 2, 5 litres d'eau. Laisser évaporer (la moitié de l'eau) et refroidir. En faire avaler 0,25 litre, répéter l'opération jusqu'à ce que le cheval tombe malade. Dès que le cheval est bien malade, on est sûr de pouvoir améliorer son état («sobald als das pferd kranck von dem drank wirdt, so ist man der besserung gewis»). Pour les cas avancés: Enduire les plaies cancéreuses du cheval 1 fois par jour d'un mélange composé d'une demi-once de sublimé de mercure et de 2 onces d'huile vitriolée. Si les plaies prenaient un aspect blanchâtre, on pouvait espérer guérir le cheval.

Contre les coliques: Outre le lavement fait d'un mélange de lait et de sel, Petitier recommande un breuvage composé d'une demi-chopine de vinaigre de pomme très fort auquel on ajoute une poignée de persil (avec les racines) trituré. Filtrer à travers un linge propre et donner à boire au cheval. Un excellent breuvage contre toutes les douleurs («grimmen oder pein im leib»), aux dires du maréchal.

L'apiol et la myristicine du persil ont une action diurétique et spasmolytique; à fortes doses ils sont utilisés comme abortifs.

Pour guérir la gale des chevaux: Prendre chez l'apothicaire 1/2 once de salpêtre, 1 livre de potasse et 1 livre de tabac noir. Faire bouillir

De l'Hyſſope. Chap. XLIX.

LA FORME.

Hyſſopus communis. Hyſſope.

1 L'Hyſſope commune a les branches quarrées, verdes, dures & ligneuſes, reueſtues de fueilles eſtroictes, aucunement reſemblãs aux fueilles de la Lauande, plus petites toutesfois, & plus verdes. Les fleurs croiſſent au ſõmet de la tige par petis bouquets bien pres en forme d'eſpi, mais ſeulement d'vn coſté de la tige. Apres les fleurs paſſées ſuruient la ſemence noire en petis calycules d'ou les fleurs ſont tombées. La racine eſt noiratre & ligneuſe.

2 . Il ſe trouue encores vne autre eſpece d'Hyſſope ſemée & plantée par les Herboriſtes: laquelle reſemble aucunement à l'autre de tiges & fueilles, ſinõ que ſes branches ſont plus courtes, & plus fort pendans vers la terre: les fueilles plus noiratres & verdatres, & plus eſpeſſes, de gouſt plus amer que l'Hyſſope commune. Les fleurs reſemblent aſſes aux fleurs de l'autre Hyſſope, d'vne belle couleur bleue obſcure, & ſont fort amaſſées enſemble au tour du ſommet de la tige, bien pres en forme d'vn eſpi court & biẽ garni. La racine eſt ligneuſe, comme celle de l'autre Hyſſope.

LE LIEV.

L'Hyſſope ne croiſt point de ſoymeſme en ce païs toutesfois on la trouue plantée par tous les iardins.

LE TEMPS.

L'Hyſſope fleurit en Iuin & Iuillet.

LES NOMS.

Ceſte herbe ſappelle à preſent és Boutiques *Hyſſopus* & *Ysopus*, & là ſelon en François Hyſſope: en Aleman Hyſſop, Hyſſope, & Yſope, combien toutesfois que ceſte herbe ne ſoit pas la vraye Hyſſope de laquelle Dioſcoride, Galien & les Anciens eſcriuent, comme eſt aſſes demonſtré par quelques gens doctes modernes.

LE TEMPERAMENT.

L'Hyſſope eſt chaude & ſeche au tiers degre.

LES VERTVS ET OPERATIONS.

La decoctiõ d'Hyſſope auec figues, rue & miel boulies enſemble en eaue, beue profitte à ceux A qui

L'hysope, d'après Dodoens, Rembert: Histoire des Plantes, Traduction française par Charles de l'Escluse (1557), Facsimilé, Centre National d'Histoire des Sciences, Bruxelles, 1978.

dans 2,5 litres de lait en y ajoutant 1 poignée de sel. Etriller et puis laver le cheval de la tête aux membres avec la préparation refroidie en frottant la peau avec quelques feuilles de tabac. A répéter le lendemain avec le reste de la solution.

La nicotine du tabac noir est sans aucun doute un insecticide efficace.

Une eau contre l'inflammation des yeux: Mélanger de l'alun et du sucre blanc (chaque substance de la grosseur d'un pois) avec le blanc d'un oeuf. Etendre un linge propre sur un verre à vin et filtrer le mélange en y ajoutant encore une bonne pincée de sucre. Le filtrat donne une eau oculaire précieuse dont on applique chaque jour quelques gouttes dans les yeux souffrants à l'aide d'une plume.

Une autre recette contre les maladies des yeux: Prendre chez l'apothicaire 1/2 once de bolus orientalis (argile rouge), 1/4 d'once de vitriol blanc (sulfate de zinc) et 1/2 once d'alun. Pulvériser ces 3 substances et chauffer dans une poêle pour faire évaporer toute humidité jusqu'à obtenir une pierre dénommée «lapis mirabilis». Laisser fondre la grosseur d'un pois de cette pierre dans une cuillerée d'eau, laisser décanter et verser l'eau claire dans une bouteille. On obtient ainsi une eau médicinale à employer chez l'homme et les animaux.

Contre l'inflammation purulente des oreilles, compliquée de myiase: Faire bouillir une poignée d'absinthe (bitteren alsem) dans du vinaigre. Tremper un bout de linge enveloppé autour d'une baguette dans la solution et nettoyer les oreilles du cheval, ce qui tue les larves de mouche qui ne supportent pas l'absinthe («die maden... müssen doch gleich sterben, dan sie können den bitteren alsem gar nicht leiden»).

L'Absinthe commune – Herba absinthii vulgaris – est en effet largement utilisée comme tonique et vermifuge.

Un bon breuvage contre l'inflammation interne et qui pouvait être appliqué à toutes sortes de plaies externes: Prendre une poignée de chacune des plantes suivantes: rue, sauge, hysope, livêche, herbe d'aneth, solanum douce-amère, et une demi-poignée de lédon des marais. Faire bouillir dans 2,5 litres de vin ou, à défaut, d'une bonne vieille bière et réduire à un demi-litre. Filtrer et mettre sous bouchon dans une bouteille.

En soumettant cette potion à une analyse pharmaco-chimique moderne, nous pouvons établir le protocole suivant:

Rue – Ruta graveolens L., contient des alcaloïdes spasmolytiques;

Sauge – Salvia officinalis L., est riche en huiles essentielles et renferme des tannins et des flavonoïdes. Elle est utilisée comme antiinflammatoire des muqueuses digestives, comme antihydrotique et cholagogue;

Hysope – Hyssopus officinalis L., on l'utilise comme stimulant des sécrétions digestives et pulmonaires;

Livêche – Levisticum officinale Koch, agit comme diurétique et carminatif (chassant les gaz intestinaux);

Herbe d'aneth – Anethum graveolens L., plante aromatique;

Solanum douce-amère – Solanum dulcamara L., contient des alcaloïdes et des saponines;

Lédon des marais – Ledun palustre L., on y a découvert un expectorant et un pectoral narcotique;

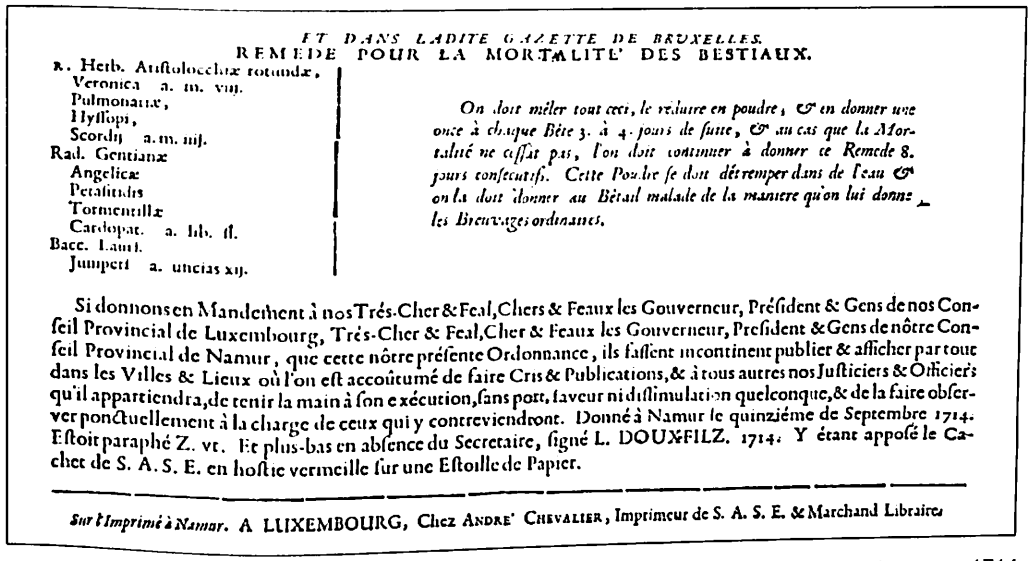
Presque toutes ces plantes contiennent des huiles éthérées dont les effets bénéfiques sur les appareils nerveux, respiratoire, urinaire et hépatico-digestif sont manifestes. L'application dans le traitement des plaies externes est cependant moins évidente. Ce mélange de plantes médicinales ressemble étrangement au bouquet de l'Assomption («Krautwèsch»), béni le 15 août pour fêter la fin des moissons et destiné à éloigner pendant une année entière vermine et maladies de la maison et des étables.

Notre maréchal traite les entorses, les myalgies et les rhumatismes de la région lombaire par un mélange fait des huiles de la grande lavande, de baies de genièvre, de térébenthine, de romarin (chaque substance pour 2 sols), de pétrole et d'acide sulfurique (pour 3 sols chacun) dans de l'huile de lin. Il va de soi qu'il faut se procurer les matières premières de cette cure en pharmacie. Après avoir frictionné les lombes du cheval avec cette combinaison d'huiles, il faut passer un fer chauffé à fleur de peau pour activer la pénétration des substances médicinales.

Les huiles essentielles contenues dans ce mélange sont toutes hyperémiantes, désinfectantes ou astringentes et sont donc parfaitement indiquées.

Notons que l'Abbaye d'Orval était renommée pour sa pharmacie et ses plantes médicinales cultivées dans le jardin abbatial ou récoltées par des cueilleurs dans la région[5]. Mais il est très probable que beaucoup de paysans avaient à leur disposition un certain nombre de ces plantes d'usage courant dans leurs propres jardins.

Le maréchal Petitier de Folschette utilisait pour ses recettes en général des matières premières disponibles à chaque ferme: sel, vinaigre, oeufs, huile, graines de moutarde, écorce de jeune chêne, etc. S'il envoyait ses clients chez l'apothicaire prendre l'un ou l'autre médicament, les frais de pharmacie n'excédaient jamais la somme modique de 2 à 3 sols. Ses médicaments, tirés essentiellement du monde végétal et animal, ont des vertus multiples. Certains de ses actes chirurgicaux cependant étaient dénués de tout sens. Ainsi «die feiwel reissen» consistait à entailler la glande parotide du cheval au couteau, à brûler cette glande salivaire au feu, à frotter l'intérieur au sel ou au poivre. Cette opération était très en vogue au XVII[e] et XVIII[e] siècles pour traiter toutes sortes de maladies. L'indication pre-



ET DANS LADITE GAZETTE DE BRUXELLES.

REMEDE POUR LA MORTALITE' DES BESTIAUX.

℞. Herb. Ariſtolochiæ rotundæ,
Veronicæ a. m. viij.
Pulmonariæ,
Hyſſopi,
Scordij a. m. iij.
Rad. Gentianæ
Angelicæ
Petaſitidis
Tormentillæ
Cardopat. a. lib. ſ.
Bacc. Lauri.
Juniperi a. uncias xij.

On doit mêler tout ceci, le réduire en poudre, & en donner une once à chaque Bête 3. à 4. jours de ſuite, & au cas que la Mortalité ne ceſſât pas, l'on doit continuer à donner ce Remede 8. jours conſecutifs. Cette Poudre ſe doit détremper dans de l'eau & on la doit donner au Bétail malade de la maniere qu'on lui donne les Breuvages ordinaires.

Si donnons en Mandement à nos Trés-Cher & Feal, Chers & Feaux les Gouverneur, Préſident & Gens de nos Conſeil Provincial de Luxembourg, Trés-Cher & Feal, Cher & Feaux les Gouverneur, Preſident & Gens de nôtre Conſeil Provincial de Namur, que cette nôtre préſente Ordonnance, ils faſſent incontinent publier & afficher par tout dans les Villes & Lieux où l'on eſt accoûtumé de faire Cris & Publications, & à tous autres nos Juſticiers & Officiers qu'il appartiendra, de tenir la main à ſon exécution, ſans port, faveur ni diſſimulation quelconque, & de la faire obſerver ponctuellement à la charge de ceux qui y contreviendront. Donné à Namur le quinziéme de Septembre 1714. Eſtoit paraphé Z. vt. Et plus-bas en abſence du Secretaire, ſigné L. DOUXFILZ. 1714. Y étant appoſé le Cachet de S. A. S. E. en hoſtie vermeille ſur une Eſtoille de Papier.

Sur l'Imprimé à Namur. A LUXEMBOURG, Chez ANDRE' CHEVALIER, Imprimeur de S. A. S. E. & Marchand Libraire.

«Remède pour la mortalite des bestiaux», extrait d'une ordonnance publiée à Luxembourg en 1714 par le Duc de Bavière, Gouverneur général du Luxembourg, pour protéger le bétail des Pays-Bas autrichiens des effets funestes de la peste bovine.

mière de cette opération, déjà connue par les hippiatres gréco-romains, à savoir l'abcédation de la parotide, s'était perdue dans le brouillard des temps. Seule était restée une vague mémoire d'un acte chirurgical déformé par la transmission orale de génération en génération. Les maréchaux opérants de la fin du XVIII[e] siècle finissaient par appliquer ce procédé en cas de coliques (? !).

* * *

LES ÉPIZOOTIES: TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Au début du XVIII[e] siècle, la peste bovine, venant de l'Est par la vallée du Danube, envahit l'Italie, la France, l'Allemagne, la Hollande et l'Angleterre. Lancisi (1654-1720), professeur d'anatomie à Rome depuis 1684 et médecin de trois papes, prescrivit, pour protéger les Etats de l'Eglise, les mesures sanitaires dont nos services vétérinaires s'inspirent encore de nos jours pour combattre une épizootie. Malheureusement ses conseils judicieux n'étaient pas suivis et la campagne de Rome perdait quelques trente mille bovins en sept mois[8].

Le 15 septembre 1714, le Duc de Bavière, Gouverneur général du Luxembourg, édicta certaines mesures de protection du bétail des Pays-Bas autrichiens. «Comme la Mortalité parmi les Bêtes à Cornes dans les Païs voisins s'approche journalièrement de plus en plus ceux de notre obéïssance». Il avait soin d'insérer dans l'ordonnance, imprimée à Luxembourg, un «remède expérimenté» publié par le journal de Luxembourg, «La Clef du Cabinet des Princes», du mois de septembre de la même année «pour garantir et guérir les Bêtes à Cornes de la maladie contagieuse, dont elles sont attaquées en divers endroits de l'Europe». Pour cela il fallait faire infuser dans du bon vinaigre des ails concassés avec quelques pincées de poivre en poudre. Laver la langue et la gueule des animaux après avoir raclé avec une cuillère les muqueuses buccales jusqu'au sang. «Ceux qui par précaution ont mis à bonne heure ce Remède en usage, ont préservé leurs Bêtes & leurs Troupeaux de la maladie qui inquiète aujourd'hui tant de Provinces.»

Dès que les premiers symptômes de la maladie apparaissaient, on appliquait le traitement ci-dessus et on faisait avaler aux animaux un quart d'once de Thériaque dans une chopine de bon vin «faisant tenir quelque temps la tête de la bête élevée pour que le remède puisse passer dans son corps».

Le Thériaque est la panacée par excellence à partir du XVI[e] siècle. Cet électuaire comporte, d'après la pharmacopée du XVIII[e] siècle, 64 substances différentes dont l'opium de la Thébaïde et la chair de vipère.

Préparation de l'essence de vipère qui entre dans la composition du Thériaque. Hortus Sanitas, 1586 (In: Smithcors, J. F. – Evolution of the Veterinary Art, 1957).

Ensuite on provoquait la formation d'un gros abcès au poitrail en introduisant entre peau et chair une languette de racine d'hellébore sauvage. «Cette plante attirera tout le venin du corps de la Bête, & produira une tumeur, plus grosse que la forme d'un chapeau: il faudra la percer avec un rasoir ou autre instrument, avec la précaution de ramasser dans un vaisseau, ce qui en sortira, pour l'enterrer, de crainte que venant à être répandue par terre, d'autres Bêtes en la léchant ne vinssent à crever par la malignité qui en sortira.»

L'hellébore, connue depuis l'antiquité comme remède à action emmenagogue, diurétique et fortement laxative, est un puissant irritant des muqueuses (la poudre fait éternuer) et par conséquent également du tissu conjonctif. C'est cette dernière action qui fut recherchée dans la recette qui précède. Un effet immuno-stimulant prononcé pourrait être la suite de ce traitement.

L'ordonnance précitée relève une autre recette publiée dans la Gazette de Bruxelles du mois d'août 1714 sous la dénomination «Remède pour la Mortalité du Bétail». Voici les substances médicinales y énumérées:

Angelica: l'angélique officinale – Angelica Archangelica L. – était fort employée comme stimulant aromatique, stomachique et carminatif. Elle calme le péristaltisme exagéré de l'intestin;

Aristolochia rotunda: dont la racine était employée comme dépuratif et stimulant (surtout de la phagocytose), aujourd'hui l'acide aristolochique contenu dans ces racines est réputé cancérigène;

Bacca Lauri / bacca Juniperi: les huiles essentielles des baies de laurier et de genévrier; sont hyperémiantes, elles sont utilisées comme antirhumatismal en application locale et sont diurétiques, stomachiques et sudorifiques.

Cardopat.: la racine de carline (autrefois radix cardopatiae) était souvent utilisée comme diurétique et dépuratif;

Gentiana: la gentiane est utilisée encore aujourd'hui pour ses substances amères, toniques, fébrifuges (par une action stimulante confirmée des défenses immunitaires), cholagogue et stimulant de l'appétit;

Hyssop: l'hysope – nous l'avons déjà rencontré dans un autre remède – contient des huiles essentielles actives sur les voies digestives et respiratoires;

Petasitidis: les feuilles de pétasite contiennent un antitussif fluidifiant, elles sont dépuratives et légèrement antispasmodiques.

Pulmonaria: Herba Pulmonaria contient de l'acide silicique, des tannins et des saponines en grandes quantités. Elle est employée dans les états catarrhaux et inflammatoires des voies respiratoires, mais sans activité vraiment reconnue;

Tormentilla: les tannins des rhizomes de Potentilla erecta (= tormentilla) sont fortement astringents et recommandés comme antidiarrhéique et antiinflammatoire des muqueuses (toujours utilisés sous forme de teinture en ORL);

Scordium: Teucrium scordium, germandrée d'eau, dépuratif à odeur d'ail, réputé jadis comme «remède infaillible» contre la peste;

Veronica: Veronica officinalis, la véronique, dont les glucides monoterpeniques sont peu étudiés mais étaient souvent employés comme dépuratif et comme expectorant en cas d'asthme et de bronchite;

Comme traitement symptomatique de la peste bovine, pour en calmer les manifestations digestives et pulmonaires, on ne savait guère faire mieux en ce début du XVIII[e] siècle.

*

En 1744, la peste bovine menaçait à nouveau notre pays et les autorités autrichiennes

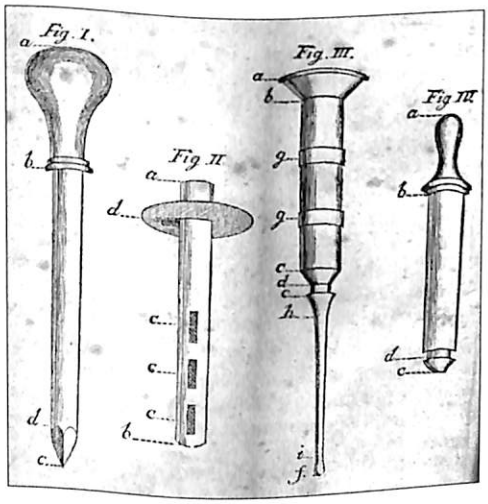
PRÉSERVATIF
contre la Maladie régnante entre les Bêtes à cornes.

Une chopine de Vinaigre de Pomme dans laquelle l'on met une gouſſe d'Ail & autant d'Angelica broiées, que l'on fait avaler tous les jours le matin à chaque Bête ſaine.

Verwahrung-Mittel
Gegen die Horn-Viehe Seuche.

MAn gibt alle Tag des Morgens dem geſunden Viehe ein in einer Schoppen Apfel Eſſig eine zerſtoſſene Zehe Knoblauch und eben ſo viel Angelica Wurzel.

Affiche distribuée à Luxembourg en 1744. Archives Nationales de Luxembourg, Régime A, Section XXII, Liasse 3.



Le trocart (à gauche) et la seringue à lavement (à droite) au début du XIXe siècle, d'après Rohlwes, Joh. Nicol. : Allgemeines Vieharzneibuch, Reutlingen, 1830.

publiaient à grand renfort d'affiches un «Préservatif contre la Maladie régnante entre les Bêtes à cornes: Une chopine de Vinaigre de Pomme dans laquelle on met une gousse d'Ail & autant d'Angelica broiées, que l'on fait avaler tous les jours le matin à chaque Bête saine».

C'est de 1766 à 1770 que la peste bovine, venant de Turquie, envahit la Prusse, la Hollande et le Nord-Est de la France. Au mois de juin 1769, elle atteignait également le pays de Luxembourg.

En 1766, un fascicule, rédigé par le médecin français Clerc, et intitulé: «Essais sur les maladies contagieuses du Bétail avec les moyens de les prévenir et d'y remédier efficacement»[2], était également distribué à Luxembourg. Les recommandations du médecin français «pour diminuer autant qu'il est possible l'action impétueuse du venin qui agit dans l'animal infecté» étaient les mêmes que partout en Europe:

La saignée abondante: «Saigner la bête par une grande incision faite au col ou à la poitrine. ... On peut tirer en une seule fois, cinq, six et même sept livres de sang.»

La purgation: «On lui donnera soir et matin une demie livre et plus d'huile de lin bien fraîche un peu tiède.»

Le lavement: «... composé de deux livres de cette huile, et d'une once ou d'une once et demie de sel ordinaire dissout dans un verre de bon vinaigre... On se servira d'une vessie de boeuf ramollie dans de l'eau tiède, on la remplira avec le lavement, et à l'aide d'une canule ou d'un large chalumeau de bois bien uni, on donnera le remède par les voies ordinaires, en pressant la vessie pour le faire pénétrer».

Les sétons: «On percera la peau qui pend au- dessous du col des bêtes à cornes avec une grosse aiguille d'acier, de la largeur d'un stylet, enfilée d'une corde... on fera agir deux à trois fois par jour cette corde, en la faisant aller et venir dans l'incision, ayant soin de nouer légèrement les deux extrémités, afin que la corde ne sorte point de l'ouverture: ce moyen est si salutaire, que je n'ai vu périr aucune des bêtes à qui cette opération a été faite.»

Les remèdes dont on doit faire usage sont:

Nitre purifié et Tartre de vin blanc, de chacun une livre;

Crème de tartre, quatre onces;

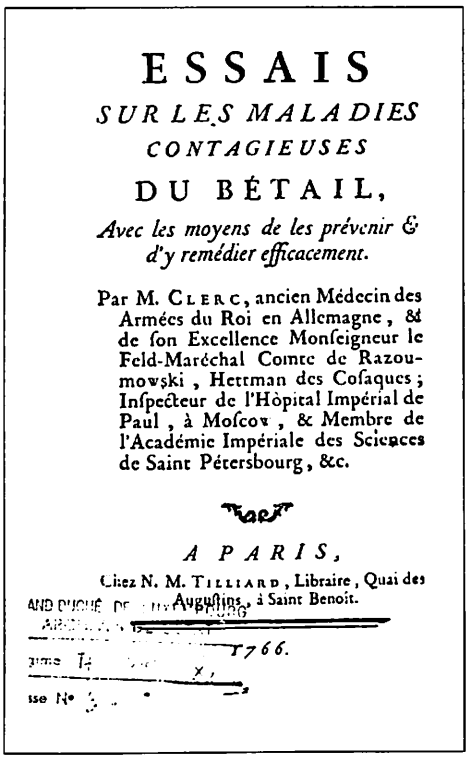
Camphre, deux onces.

De ce mélange on donnera une demi-once toutes les trois heures. «Si la chaleur, la fièvre... étaient considérables», il faut donner entre les prises de poudre deux cuillerées du remède suivant, dans un peu de boisson tiède:

Vinaigre de vin et miel, de chacun six livres;

Nitre pulvérisé, demie livre;

Huile de vitriol, demie once.



ESSAIS
SUR LES MALADIES
CONTAGIEUSES
DU BÉTAIL,
Avec les moyens de les prévenir & d'y remédier efficacement.

Par M. CLERC, ancien Médecin des Armées du Roi en Allemagne, & de ſon Excellence Monſeigneur le Feld-Maréchal Comte de Razoumowſki, Hettman des Coſaques; Inſpecteur de l'Hôpital Impérial de Paul, à Moſcou, & Membre de l'Académie Impériale des Sciences de Saint Pétersbourg, &c.

A PARIS,
Chez N. M. TILLIARD, Libraire, Quai des Auguſtins, à Saint Benoît.

1766.

Essais sur les maladies contagieuses du bétail publiés à Paris en 1766, à Bruxelles en 1769 et distribués également à Luxembourg. Archives Nationales de Luxembourg, Régime A, Section XXII, Liasse 3.

Si l'animal refusait de prendre les remèdes, «on lui élèvera la tête et on (les) lui versera dans la bouche à l'aide d'une bouteille ou d'une corne percée... et l'on n'abaissera la tête que quand on sera sûr qu'il aura avalé». Les lésions buccales seront lavées plusieurs fois par jour avec un mélange comprenant:

Excellent vinaigre, Eau-de-vie, Huile de lin, parties égales;

Faites y fondre un peu de sel de Nitre.

Le tartre ou sous-carbonate de potasse possède des propriétés diurétiques et des qualités antiprurigineuses en usage externe.

Le sel de nitre ou nitrate de potasse est un purgatif et un diurétique largement utilisé dans les traitements de nombreuses maladies animales. En 1808, Jean-Baptiste Huzard (1755-1838), inspecteur général des Ecoles vétérinaires, préconisait toujours son application: «Le sel de nitre facilite les excrétions et les sécrétions; aussi le donnons-nous avec succès dans les maladies épizootiques»(4).

L'air vicieux des étables, qui la plupart du temps n'avaient même pas de fenêtres, était chassé en jetant du fort vinaigre sur des pierres ou briques chauffées, «on peut aussi y faire brûler alternativement une bonne pincée d'un mélange composé de poudre à canon, de sel commun, de grains de genièvre et de baies de laurier concassées».

•

Les principes de prophylaxie sanitaire, pressentis à la fin du XVI[e] siècle en Allemagne et clairement énoncés par Lancisi à Rome vers 1711, étaient mis en application dès 1714 par une ordonnance du Gouverneur général des Pays-Bas autrichiens: seule l'importation d'animaux accompagnés d'un certificat de sante était autorisée. Si ces bêtes, visitées au premier village de la Province, étaient reconnues malades, elles étaient immédiatement tuées et enterrées avec leurs peaux. Lorsqu'une maladie contagieuse faisait son apparition, les animaux malades et jugés incurables étaient abattus mais non écorchés; les curables devaient rester à l'étable tandis que les sains en étaient retirés pour être mis en une autre place de la ferme. L'importation de viande et de peaux fraîches ou salées sans certificat resta interdite. Tel en fut la théorie, mais en pratique, et en l'absence de vrais professionnels – la première école de médecine vétérinaire ne fut créée qu'en 1762 – il était très difficile de reconnaître les maladies épizootiques à leur stade initial. Les méthodes de détection précoce, qui nous rendent d'éminents services à l'heure actuelle, faisaient naturellement défaut.

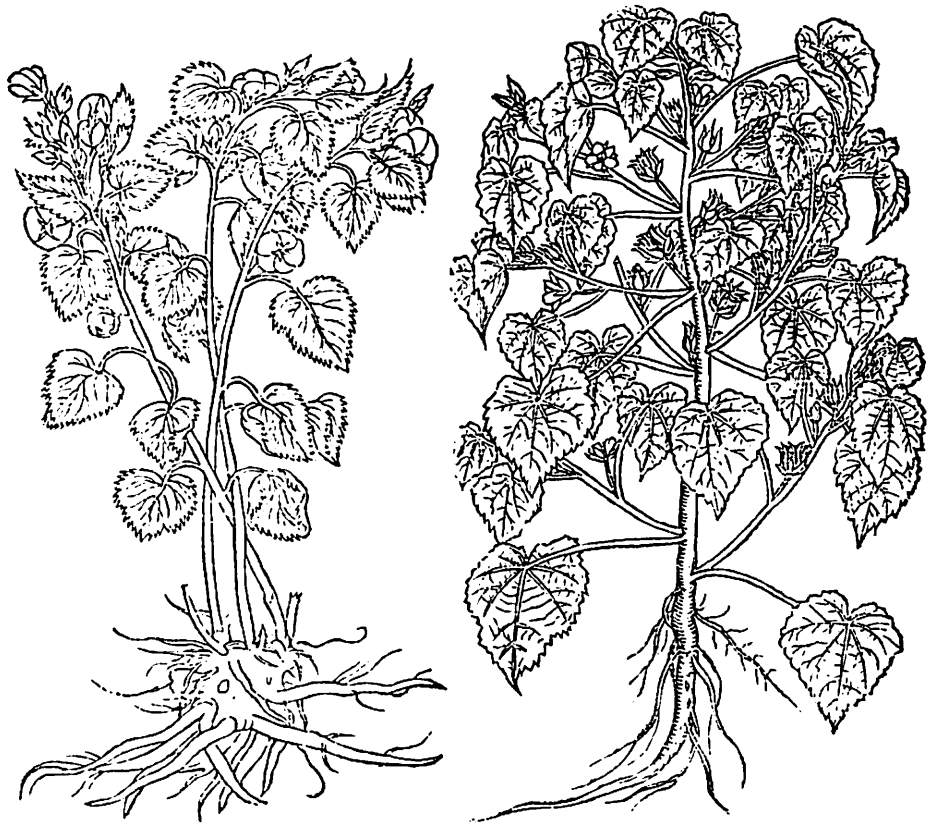
Au cours du XVIII[e] siècle, chaque fois qu'une épizootie menaçait le cheptel du pays, ces mesures sanitaires étaient à nouveau édictées mais le plus souvent oubliées pendant les années d'accalmie.

•

L'armée républicaine, après avoir assiégé la ville de Luxembourg, s'y installa à partir de juin 1795. Après annexion à la France, le territoire du Duché de Luxembourg était intégré en grande partie dans le Département des Forêts. Un an plus tard, la péri-pneumonie se déclara parmi les bêtes à cornes destinées à l'approvisionnement de la place de Luxembourg. Afin d'enrayer le fléau, qui sévit aussi dans la plat pays, principalement dans la région de Mersch, l'administration d'occupation s'en remettait aux compétences de deux «artistes vétérinaires» français, Petit et Peuchet. Leur rapport détaillé fut publié le 5 août 1796 à l'Impri-

De la Guymaulue. Chap. XXV.

Althæa. Guymaulue. *Ibiſcus Theophraſti. Abutilon Auicennæ.*



LA FORME.

GVymaulue eſt fort ſemblable aux autres Maulues, beaucoup toutesfois plus blanche, & plus douce: elle a les fueilles rondatres, blanches, douces, & bien pres velues, leſquelles en grãdeur & figure reſemblent pres aux fueilles des Maulues vulgaires. La tige eſt rõde & droicte. Les fleurs reſemblent en figure à celles de la Maulue ſauuage, apres leſquelles vient la graine comme aux tres. La racine eſt grande & groſſe, blanche par dedens, & viſqueuſe.

La ſeconde eſpece de Guymaulue deſcrite par Theophraſte, a auſsi fueilles rondatres, blãches, douces, & bien pres velues, comme l'autre Guymaulue, beaucoup toutesfois plus grandes, bien pres ſemblables en forme & en grandeur aux fueilles de la Courge. Les tiges ſont longues, groſſes, & fortes, ſur leſquelles croiſſent entre les fueilles fleurs iaulnes, puis apres viennent de calycules ployez qui contienent la graine.

LE

La guimauve, d'après Dodoens, Rembert: Histoire des Plantes. Traduction française par Charles de l'Escluse (1557). Facsimilé. Centre National d'Histoire des Sciences. Bruxelles. 1978.

merie du Département des Forêts à Luxembourg[1].

Parmi les traitements préventifs à administrer aux «animaux sains en apparence, même quand ils paraîtront jouir de la santé la plus robuste», il faut citer la saignée qu'il «faudra précéder par des boissons tempérantes et délayantes»:

Sel de nitre, 1/2 once;

Grain de genièvre, 1/2 poignée;

Miel, 4 onces

«Faites bouillir le tout dans deux pintes d'eau, réduire à moitié, passez dans un linge, et donnez-le le matin à jeun à l'animal.»

Le traitement curatif pour les animaux au premier stade de l'évolution de la maladie comprend inévitablement le trochisque à la racine d'hellébore au fanon, la saignée «jusqu'à ce que le pouls soit assoupli, et que la conjonctive soit moins enflammée». Vingt-quatre heures plus tard on percera l'abcès au fanon et on y introduira un séton imprégné de sublimé corrosif et de poudre de cantharides, et «on aura la précaution d'onctionner ce séton tous les jours». Un breuvage adjuvant composé de buglosse, de vipérine, de poudre de guimauve, de sel de nitre, de camphre et de genièvre sera administré aux animaux malades.

Dès que les symptômes évoluaient, il fallait arrêter les saignées, mais entretenir la suppuration au fanon et donner un breuvage fait de buglosse, de bardane, de poudre de quinquina, d'asa foetida et d'alkali volatil.

L'analyse de ces recettes révèle entre autres les substances suivantes:

Alkali volatil: le carbonate d'ammonium libère de l'ammoniaque gazeux agissant comme expectorant;

Asa foetida: cette gomme résine provenant de diverses espèces d'ombellifères du genre Ferula favorise la digestion, élimine les gaz intestinaux et agit comme expectorant;

Bardane: Radix bardanae – contient de l'inuline et des mucilages. Les racines étaient utilisées comme diurétique, diaphorétique et dépuratif;

Buglosse: utilisée comme émollient, expectorant et antidiarrhéique.

Guimauve: dont la poudre mucilagineuse couvrant la muqueuse digestive et diminuant la résorption intestinale agit contre les inflammations stomaco-intestinales. La poudre était également utilisée comme expectorant antitussif.

Vipérine: contient les mêmes alcaloïdes que la buglosse et était utilisée dans le même sens que la précédente;

Quinquina: dont l'extrait, la quinine, excite la sécrétion salivaire, augmente le péristaltisme stomacal et active la sécrétion biliaire; il est utilisé comme tonique et anti-infectieux.

Si par malheur la maladie continuait à progresser, il fallait abattre les malades et les enfouir «avec leur cuir à sept pieds de profondeur, dans une fosse qu'on pratiquera à la distance d'une demi lieue de la commune». En effet, il serait vain de poursuivre le traitement «attendu la décomposition totale de la machine (sic) et l'impossibilité de pouvoir les guérir».

L'enseignement donné aux premières écoles de médecine vétérinaire (Lyon – 1762, Alfort – 1765, Vienne – 1767, Hanovre – 1778) commença peu à peu à porter ses fruits: les premiers «artistes vétérinaires» diplômés s'éloignaient progressivement de la polypharmacie exagérée des maréchaux pour établir des ordonnances moins longues.

Ils se basaient certes, comme aux temps jadis, sur une thérapeutique d'inspiration traditionnelle mais «épurée par la critique rationaliste et par l'expérience» (E. Leclainche) du siècle des Lumières.

•

Au cours du XIX^{e} siècle, la médecine des animaux pratiquée enfin par de vrais professionnels, les vétérinaires diplômés des Ecoles de médecine vétérinaire d'Europe, aura encore à essuyer pendant des décennies l'affrontement des charlatans et rebouteux de toutes sortes avant d'être protégée par les autorités nationales.

Les pratiques de médecine populaire accompagneront encore longtemps le cheminement de l'Art de guérir les animaux à la Science vétérinaire.

• • •

REMERCIEMENTS: Je tiens à remercier Monsieur Marc Bruck, pharmacien, du soutien qu'il a bien voulu m'apporter à l'analyse des termes phyto- pharmaceutiques.

BIBLIOGRAPHIE:

[1] Archives Nationales de Luxembourg, Régime B, Liasse 15.

[2] Archives Nationales de Luxembourg, Régime A, Section XXII, Liasse 3: Essais sur les maladies contagieuses du bétail avec les moyens de les prévenir et d'y remédier efficacement, Paris, 1766. Le même ouvrage a été

réédité à l'Imprimerie Royale de Bruxelles en 1769 (A. N. Lux . Régime A. Section VIII, Liasse 35).

[3] de Blanchart, Sébastien-François: Vieux recueil de remèdes, dont publication par Nicolas van Werveke aux Cahiers Luxembourgeois, 1925-1926.

[4] Bourgelat, Claude: Elémens de l'Art vétérinaire, 4e édition revue et publiée en 1808 par Jean-Baptiste Huzard, Paris, 1808.

[5] Guide du Musée pharmaceutique et du Jardin des plantes médicinales de l'Abbaye d'Orval, Abbaye d'Orval, 1975.

[6] Hausbuch aus dem Hause Ries in Simmern (XVIIIe et XIXe siècles), cité par Hess, Joseph, in: Altluxemburger Denkwürdigkeiten, p. 169, Luxembourg, 1960 et dont l'auteur possède une transcription mise à sa disposition par le Dr Léon Rivers d'Ettelbruck.

[7] Koerperich, Léon / Krantz, Robert: Rezepte und Heilpraktiken aus dem Düdelingerraum. In: Bulletin Linguistique et Ethnologique, fascicule 22, Luxembourg, 1980.

[8] Leclainche, Emmanuel: Histoire Illustrée de la Médecine Vétérinaire, Tomes I et II, Paris, 1955.

[9] Lessel, Karl: Tierheilmittel und Heilzauberformeln unserer Vorfahren. In: Luxemburger Landwirtschaftlicher Genossenschaftskalender, pp. 45-61, 1935.

[10] Pletschette, Nicolas / Thill, Mathias: Die Roßkuren des Schmiedes Petitier aus Folscheid. In: Annuaire de l'Institut Grand-Ducal, section linguistique, pp. 62-91, Luxembourg, 1947.

[11] van Werveke, Nicolas: Kulturgeschichte des Luxemburger Landes, Band I, Neue Auflage, Esch-Alzette, 1983.

PHILIPS
La Dimension Philips
MEDICAL
au service
SYSTEMS
de la médecine

PHILIPS LUXEMBOURG S.A.
Division Professional Systems
19-21, route d'Arlon
L-8009 Strassen
Tél 44 38 38-1

PHILIPS

Relevé des réunions scientifiques

ORGANISÉES PAR LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES AU COURS DE L'ANNÉE 1992

5 février 1992: Conférence

en collaboration avec le Département d'Endocrinologie et le Service de Pédiatrie du CHL

Dépistage génétique du diabète de type I; perspective d'immunosuppression préventive

Prof. Roger Assan, Service de Diabétologie, Hôpital Bichat, Paris.

12 février 1992: Conférence

Ischémie myocardique silencieuse

Prof. J. Sternon, ULB.

14 février 1992, 20.15 heures: Conférence

en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Médecine Esthétique

Sein et esthétique (le sein, nourrice de l'imaginaire, la chirurgie d'augmentation et de reconstruction, la chirurgie de réduction et de lifting)

Dr D. Gros, CHR Strasbourg – Dr N. Calteux, CHL – Dr J.-L. Bohler, Luxembourg.

14 février 1992, 19 heures: Conférence

en collaboration avec le Département de Neurologie et de Neuropédiatrie du CHL

Les épilepsies myocloniques du petit enfant

Dr Charlotte Dravet, Centre Saint-Paul, Marseille.

26 février 1992: Séance de communications (à la suite de l'Assemblée Générale)

– Traitement alternatif des pertes de substance au niveau du visage Drs Hebisch A., Heldenstein G.

- Sauvetage d'une prothèse du genou par implantation intra-articulaire du grand épiploon Drs Sainte-Rose G. - Serrière N. - Schuman L. - Calteux N.

- Quelques cas rares en pathologie maxillo-buccale

Dr Kayser G.

- Nouveaux marqueurs sérologiques de la polyarthrite rhumatoïde

Dr Humbel R.L., CHL

- Prothèses veineuses métalliques auto-expansives

Drs Dondelinger R.F. - Kurdziel J. Cl., CHL

- Médicaments à base de Glibenclamide: résultats d'une étude comparative multinationale

Drs Ferigo W. - Robert J. L.

- Registre morphologique des tumeurs au Luxembourg

Dr Capesius C.

11 mars 1992: Conférence

en collaboration avec l'Union Nationale des Pharmaciens Luxembourgeois

Wirkungsmechanismen neuer Arzneimittel auf molekularer Ebene

Prof. Dr. E. Mutschler, Frankfurt am Main.

18 mars 1992: Conférence

Oesophagite de reflux chez l'enfant

Dr M. Bottriaux, ULC.

25 mars 1992: Conférence

Actualités dans le traitement anti-thrombotique

Prof. J. L. David, CHU Sart-Tilman, Liège.

1er avril 1992: Conférence

Le rôle du généraliste en pré- et posttransplantation rénale.

Dr L. De Pauw, UCL.

4 avril 1992: Symposium

en collaboration avec le Service de Pédiatrie du CHL et la Société Luxembourgeoise de Pédiatrie

La mort subite du nourrisson

Drs M. Schroell, CHL - J.P. Relier, Paris - E. Briand-Huchet, Paris - K.H.P. Bentele, Hamburg - O. De Bethmann, Paris - A. Kahn, Bruxelles.

8 avril 1992: Conférence

en collaboration avec ALFORMEC et la Société Luxembourgeoise de Cardiologie

Quel pronostic vital pour l'insuffisant cardiaque en 1992?

Prof. M. Rousseau, UCL.

29 avril 1992: Conférence

Actualités en ophtalmologie et traitement des rétinopathies diabétiques

Dr. M. Hoebeke, UCL.

20 mai 1992: Conférence

Chronobiologie dans l'asthme

Dr Pierre Bartsch, Liège.

29 mai 1992: Conférence

sous le patronage du Ministre de la Santé

Wie entstehen Schmerzen?

Prof. H.O. Handwerker, Erlangen-Nurnberg

Les principes de la prise en charge de la douleur chronique

Dr Fr. Boureau, Paris.

30 mai 1992: Symposium sur la douleur

sous le patronage du Ministre de la Santé

Pathophysiological aspects of pain Prof. H.O. Handwerker, Erlangen

Neurogenic pain as an example for a comprehensive approach to the treatment of pain Dr Fr Boureau. Paris

Indications for the use of neurosurgical techniques in pain control Prof. Jao Gybels, Leuven

The management of a pain centre from optimal functioning to reality Prof. H. Adriaensen, Edegem

Chairman: Prof. H. Metz, CHL.

17 juin 1992: Conférence

La ménopause

Dr R. Vandervellen, UCL.

20 juin 1992: Séminaire

en collaboration avec le Département d'Hématologie-cancérologie du CHL

Cancer du poumon (épidémiologie, biologie, imagerie diagnostique et interventionnelle, chirurgie, radiothérapie, traitement médical)

Drs G. Mahon, C.E. – M. Dicato, CHL – R. Dondelinger, Liège – P. Rocmans, Bruxelles – C. Allavena, Nancy – F. Ries, CHL.

10 juillet 1992: Conférence

en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Médecine Esthétique et la Société Luxembourgeoise de Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique

Le traitement des pertes de substance au niveau de la face Dr G. Heldenstein

La lipectomie sous-cutanée par aspiration Drs N. Calteux – G. Sainte-Rose – N. Serrière – P. Schmitz

La rhinoplastie Dr A. Hebisch

L'otoplastie Dr. A. Hebisch

8 septembre 1992: Conférence

en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg

The state of art of the retransplantation of the upper extremety

Dr James B. Steichen, M.D., Indianapolis.

23 septembre 1992: Conférence

en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg

L'hospitalisation décentralisée: une option pour l'informatique?

Prof. F. Roger, UCL.

30 septembre 1992: Conférence

en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Médecine Esthétique

La pathologie de l'ongle: traitement médical et chirurgical

Drs J. Delescluse, Bruxelles – J.L. Bovet, Bordeaux.

2 octobre 1992: Conférence

en collaboration avec le Syndicat National des Médecins Vétérinaires

Commémoration du Bicentenaire de la Médecine

Vétérinaire au Grand-Duché de Luxembourg

Le Vétérinaire d'Hier et de Demain

Prof. V. Bienfet, Liège.

9 octobre 1992: Conférence

en collaboration avec le Syndicat National des Médecins Vétérinaires

Les infections et intoxications alimentaires: épidémiologie, morbidité et prévention

Prof. D. A. A. Mossel, Utrecht.

16 octobre 1992: Conférence

en collaboration avec le Syndicat National des Médecins Vétérinaires

Le génie génétique au service de la médecine

Prof. P. P. Pastoret, Liège

5 octobre 1992: Séminaire de psychanalyse

en collaboration avec le Centre Universitaire de Luxembourg, la Société de Neurologie et de Psychiatrie, la Société Luxembourgeoise de Psychologie

Jusqu'où l'hystérie?

Dr André Michels

14 octobre 1992: Conférence

La maladie de Crohn

Dr M. Melange, UCL

28 octobre 1992: Conférence

Nouvelle méthode de sevrage tabagique

Place de Nicotinelitts dans le système transdermique (méthode «Point contact»)

Dr V. Van Muylem, Institut Bordet

28 octobre 1992: Conférence

en collaboration avec le Département d'Hémato-cancérologie du CHL

Maladie de Waldenstroem

Prof. J. Waldenstroem, Malmö, Suède

29 octobre 1992: Conférence

en collaboration avec Luxembourg Transplant et le Département de Cardiologie du CHL

Actualités en transplantation cardiaque

Prof Ch Cabrol, Paris

9 novembre 1992 Conférence

en collaboration avec l'Union Nationale des Pharmaciens Luxembourgeois

Generika, Arzneimittel der Zukunft? Oder nur Billigarzneimittel?

Prof Dr H Blume, Eschborn

18 novembre 1992 Conférence

Les epilepsies partielles complexes: nouvelles conceptions diagnostiques et therapeutiques

Dr Th Grisab, Liège

20 novembre 1992 Conférence

Les troubles circulatoires périphériques: physiopathologie et diagnostic

Prof Dr D L Clement, Gent

25 novembre 1992: Séance ce communication

- L'expansion tissulaire au service de la chirurgie réparatrice Dr N Boulanger, CHL

- Les shunts portocaves percutanés Dr R. Dondelinger, Liège

- La Lp(a) - un nouveau marqueur de risque cardio-vasculaire. Premiers résultats Dr G. Gilson

- Fréquence des anomalies génétiques de l'hémoglobine au Luxembourg: résultats d'une vaste étude anonyme Dr P. Groff

- Extractions dentaires programmées, un moyen valable pour régler et prévenir certains désordres orthodontiques Dr G. Kayser

- Ganglioneurome parasurrénalien droit avec variante de la vascularisation artérielle splanchnique Dr J. N. Beck

- Les 100 premières admissions à l'unité de psychogériatrie de l'Hôpital National Psychiatrique Dr J. Cl. Leners

- Rôle majeur de la charge osmotique alimentaire dans le traitement du diabète insipide néphrogénique Dr F. Prospert

- Situation actuelle de la drogue au Luxembourg Dr R. Wennig

- Immunogénétique et diabète insulino-dépendant Dr F. Hentges

9 décembre 1992: Conférence

en collaboration avec le Département d'Endocrinologie du CHL

L'avenir de l'hypertension artérielle réside-t-il dans la génétique?

Prof. P. Corvol, Paris

10 décembre 1992: Conférence

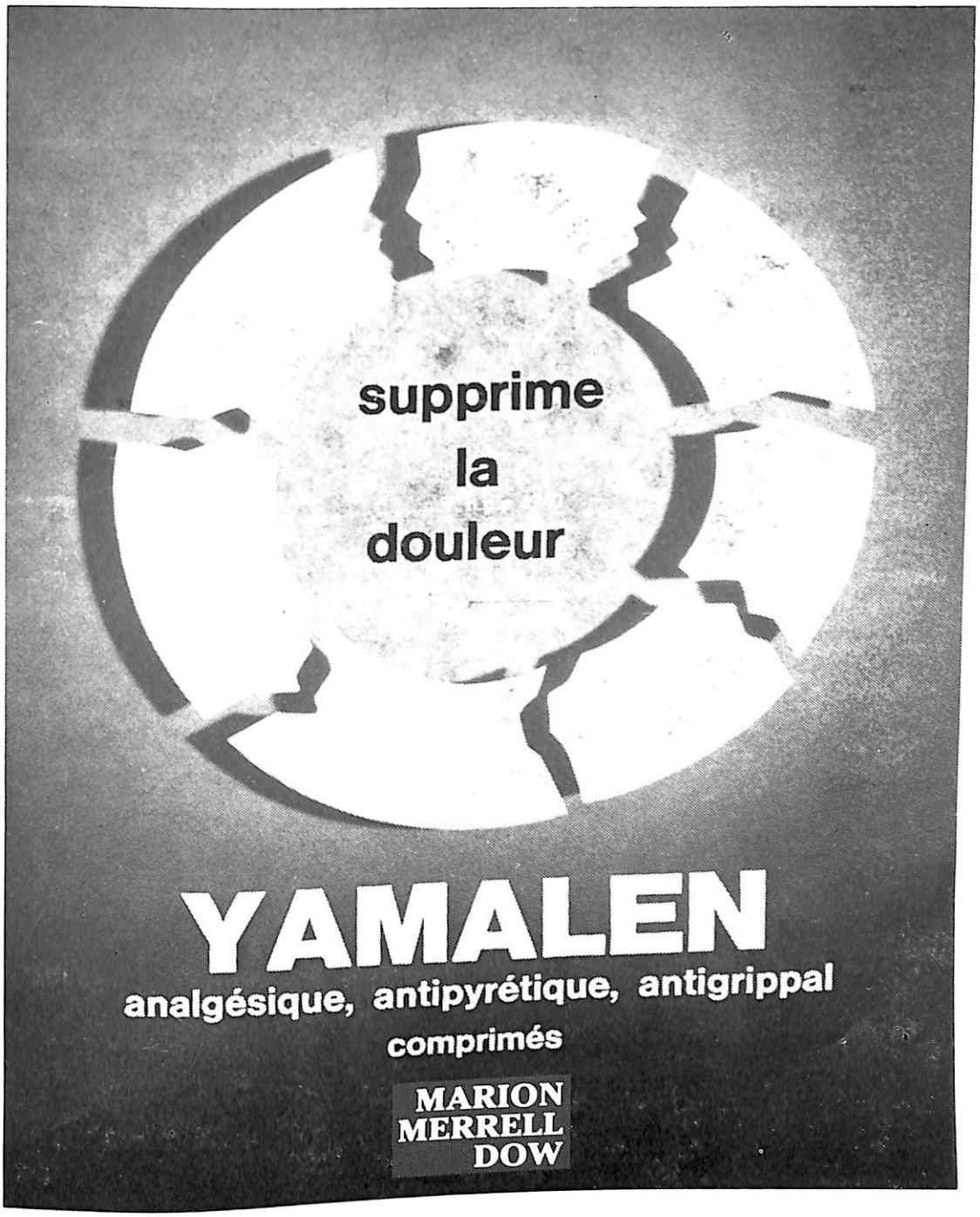
«Les douleurs chroniques» d'origines neurologiques et cancéreuses

Dr Devoghel, Liège

16 décembre 1992: Conférence

L'oligothérapie, une autre manière de soigner

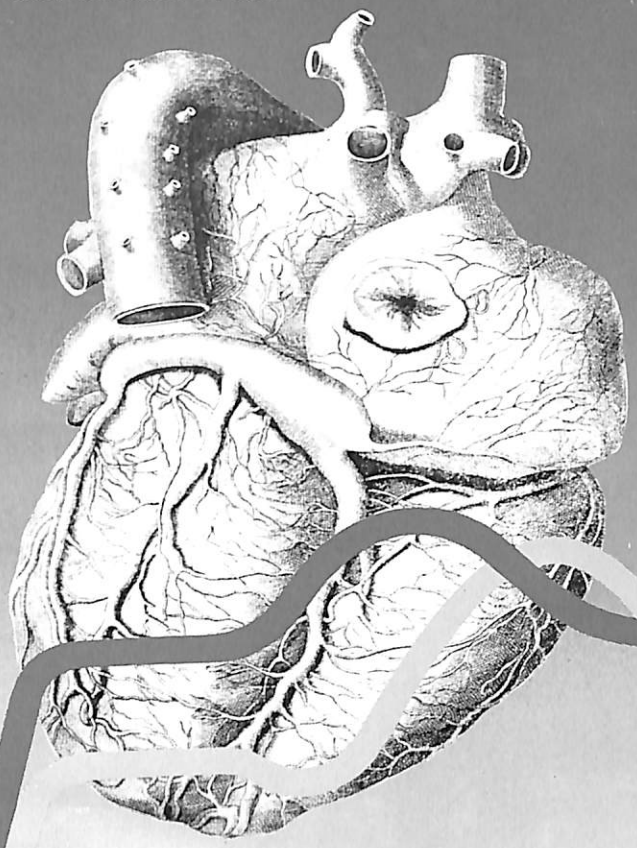
Dr Padrazzi, Paris



Délivrance sur prescription médicale
Prophac – 5, Rangwé – L-2412 Howald

elantan®

un perfectionnement de la thérapeutique aux dérivés nitrés pour le traitement d'entretien de la cardiopathie coronarienne.



Composition: 1 comprimé contient 20 mg resp. 40 mg de la substance active mononitrate-5-d'isosorbide. **Indications:** Traitement d'entretien de la cardiopathie coronarienne. Prévention des crises d'angine de poitrine, même lors du stade précoce de la cardiopathie coronarienne. Traitement subséquent de l'infarctus du myocarde. **Contre-indications:** Infarctus du myocarde avec des pressions de remplissage basses; hypotension artérielle prononcée; état de choc. En cas de grossesse, le médicament ne doit être administré que sur prescription formelle du médecin. **Effets secondaires:** Occasionnellement, des maux de tête passagers peuvent apparaître, comme on l'observe avec tous les dérivés nitrés. Il est conseillé de commencer avec une posologie progressive et de poursuivre le traitement avec persévérance, afin d'éviter l'apparition de ces céphalées, resp. de les supprimer. Lors de la première prise du médicament, il peut se produire une chute de la tension artérielle resp. un collapsus circulatoire. **Posologie:** Pour le traitement d'entretien, on administre 1 comprimé 3 fois par jour après les repas. En cas de besoin, on peut aussi augmenter les doses. **Remarque:** En cas d'emploi simultané d'antihypertenseurs, l'effet de ceux-ci peut être renforcé. La consommation simultanée d'alcool peut provoquer une hypotension artérielle et ainsi une diminution de la faculté de réaction.

Pour la prescription: elantan 20: 50 et 100 comprimés, **elantan 40**: 50 et 100 comprimés

Sur prescription médicale

SCHWARZ-PHARMA

Schwarz-Pharma GmbH, Mittelstraße 11-13, D-4019 Monheim

PROPHAC-HOWALD — 5, Rangwé, L-2412 HOWALD – Tél. 48 24 82